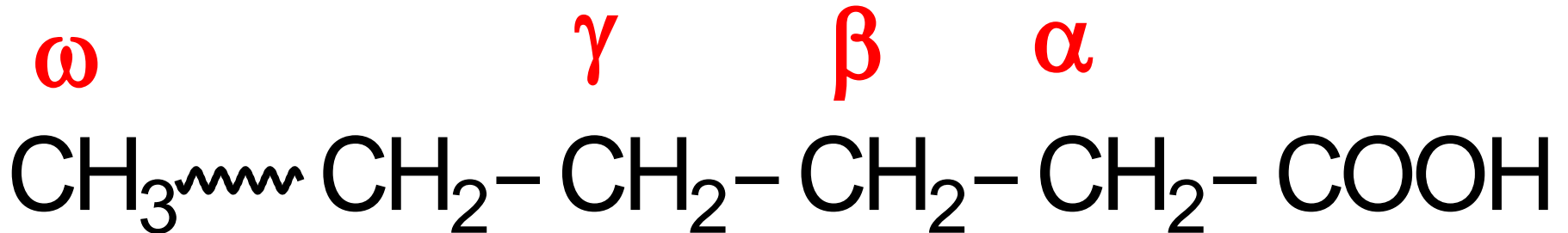


# Catabolismul acizilor grasi.

## $\beta$ - oxidarea

- Este un proces prin care se indeparteaza 2 atomi de C, in acelasi timp cu oxidarea atomului de carbon  $\beta$ .



# $\beta$ - oxidarea

- Toate celulele, cu exceptia eritrocitului, pot utiliza acizii grasi ca sursa de energie.
- $\beta$ -oxidarea este un proces **Mitocondrial**
- Prezinta **3 etape**:
  - A. Activare
  - B. Transport in mitocondrie
  - C. Oxidare

# Oxidarea acizilor grasi

- Oxidarea acizilor grasii- sursa majora de energie a organismului intre mese.
- Are loc preponderent la nivel mitochondrial, prin procesul de  $\beta$ - oxidare rezultand acetil CoA si energie sub forma de ATP.
- AG – substratul energetic preferat al unor tesuturi- muschii scheletici, miocard – in perioadele dintre mese, cand sunt eliberati din depozite.

# Oxidarea acizilor grasi

- Eritrocitul nu poate utiliza AG ca sursa de energie deoarece nu are mitocondrii.
- Corpii cetonici- sursa de energie- tesut muscular si rinichi, iar creierul in anumite conditii (inanitie, diabet).
- Ficatul nu poate utiliza corpii cetonici ca sursa de energie deoarece nu are echipamentul enzimatic necesar.
- Iar eritrocitele nu poseda mitocondrii, deci nu pot utiliza corpii cetonici ca sursa de energie.

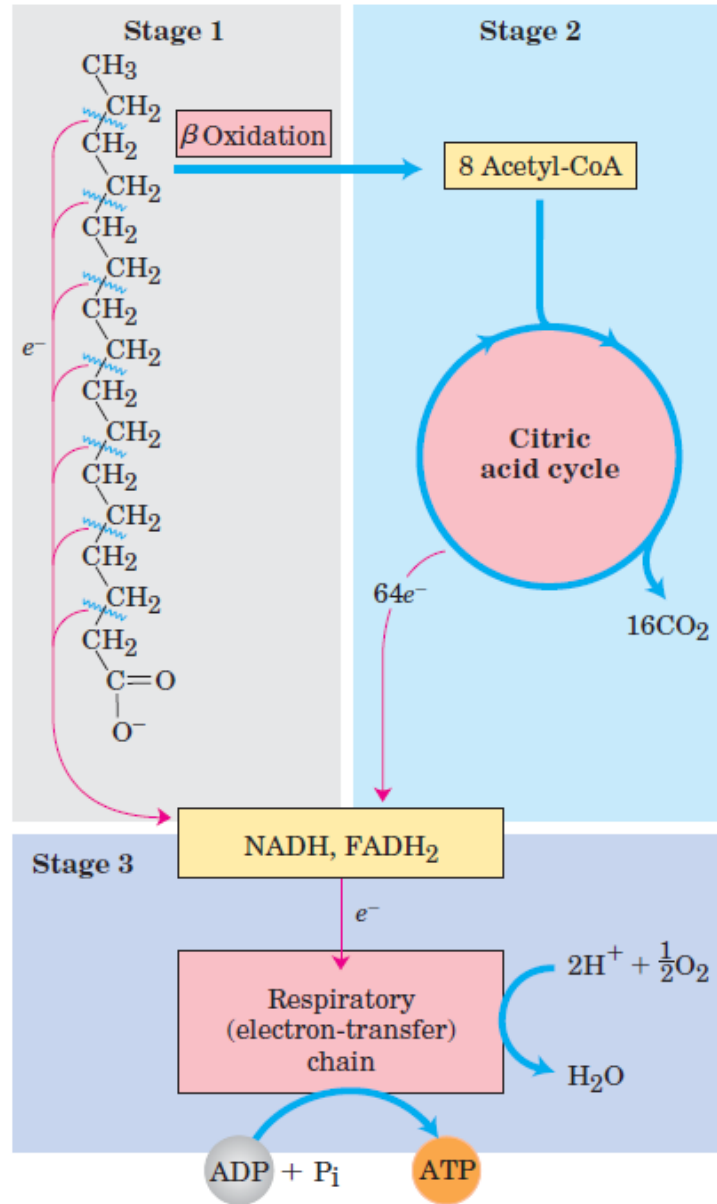
# Oxidarea acizilor grasi

Acizii grasi din dieta sau sintetizati la nivel hepatic din glucoza sunt degradati sub actiunea unor complexe enzimatice cu localizari diferite in functie de numarul atomilor de carbon din structura acizilor grasi.

- Acizii grasi pot fi impartiti in 4 grupe
  1. Cu lant scurt - 2-3 atomi de carbon
  2. Cu lant mediu - 4-12 atomi de carbon
  3. **Cu lant lung - 12-20 atomi de carbon**
  4. Cu lant foarte lung - peste 20 atomi de carbon

# Oxidarea acizilor grasi

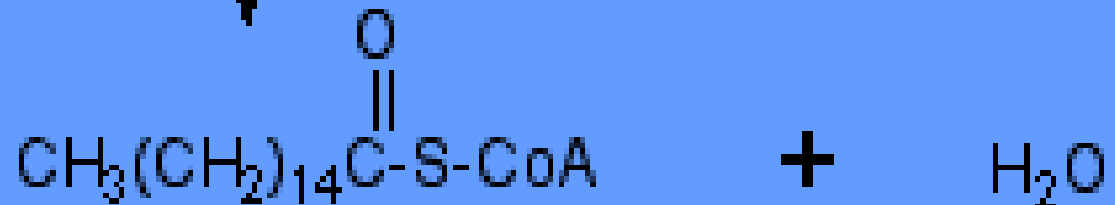
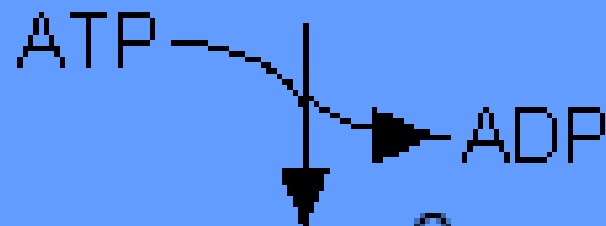
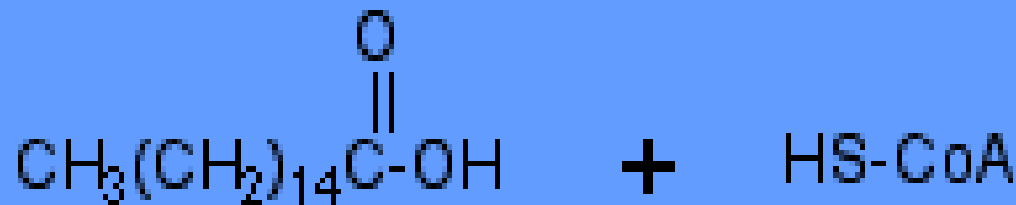
- In organism predomina acizii grasi cu lant lung – circula sub forma complexelor cu albumina si patrund in celule sub forma complexelor FABP (fatty acid binding proteins).
- Oxidarea completa a acizilor grasi are loc in trei etape, prima fiind specifica degradarii acestora
  - $\beta$ - oxidarea – proces specific – acetil CoA
  - Ciclul Krebs – degradarea resturilor de acetil cu formare de CO<sub>2</sub> si coenzime reduse
  - Lantul respirator – oxidarea coenzimelor reduse in lantul respirator cuplat cu fosforilarea oxidativa (energia este conservata in ATP)



# Oxidarea acizilor grasi

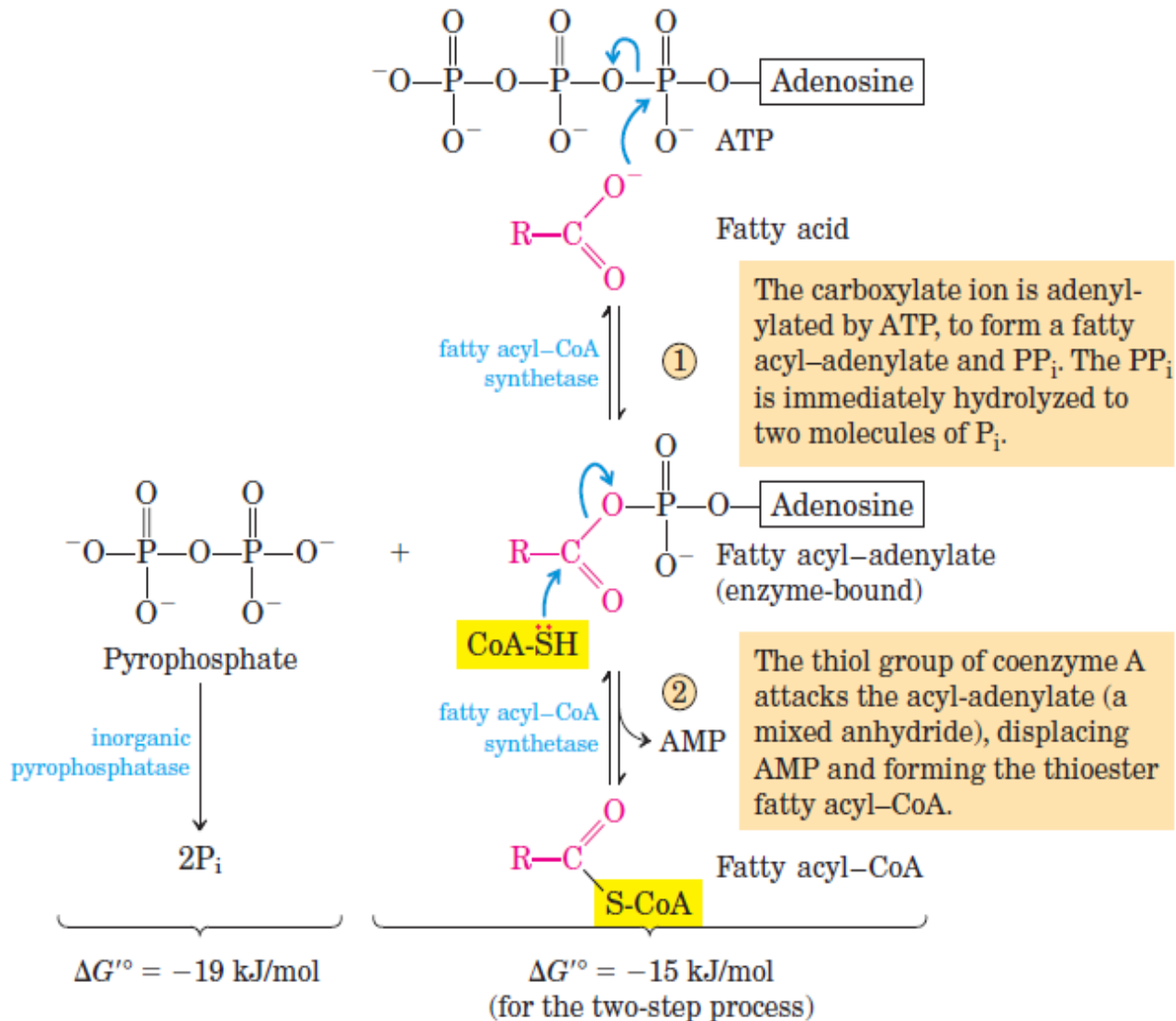
- **Etapa initiala:** este o etapa consumatoare de energie si se sintetizeaza acil CoA (etapa de activare )

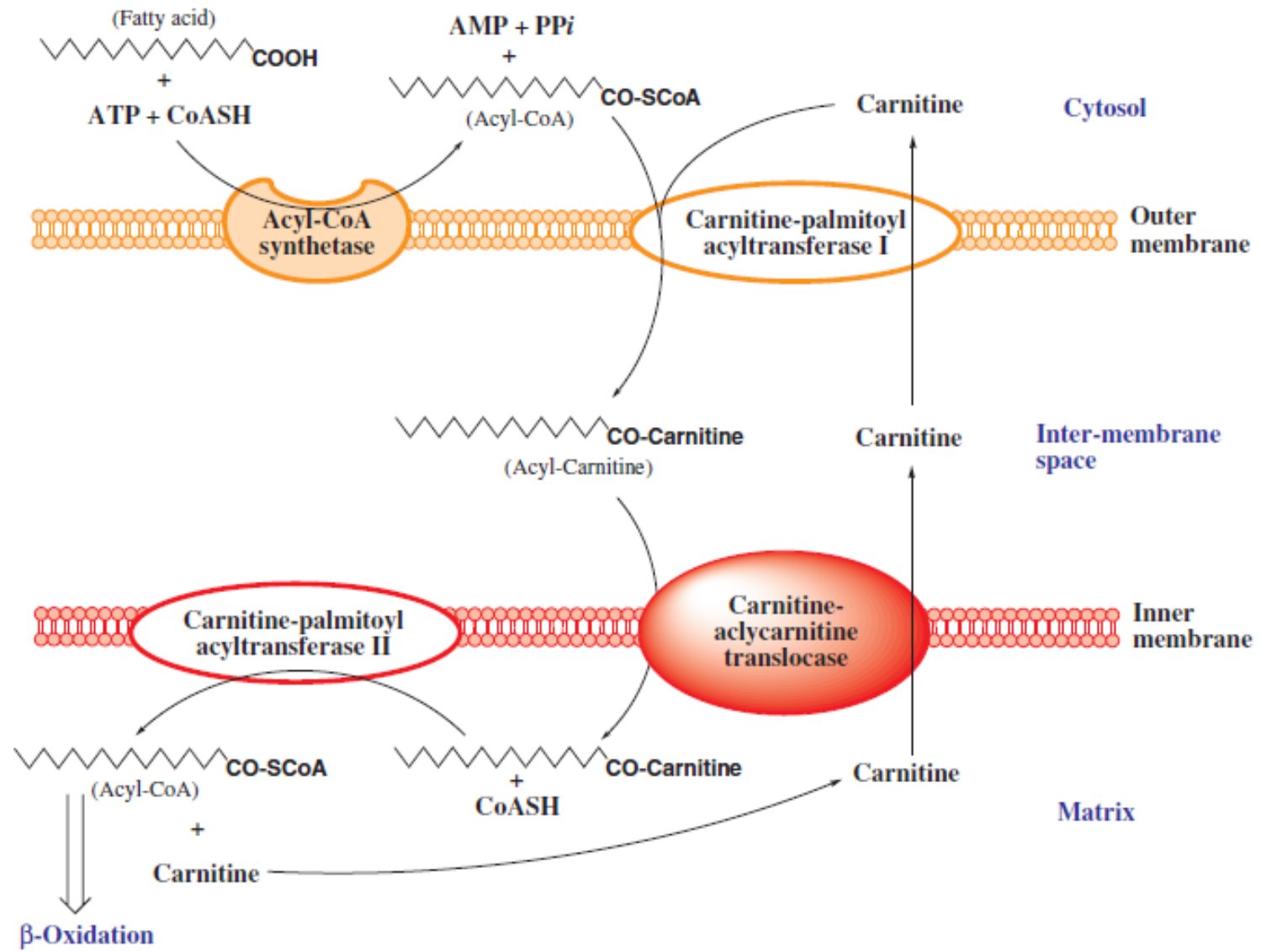
## Initial Step - Palmitic Acid

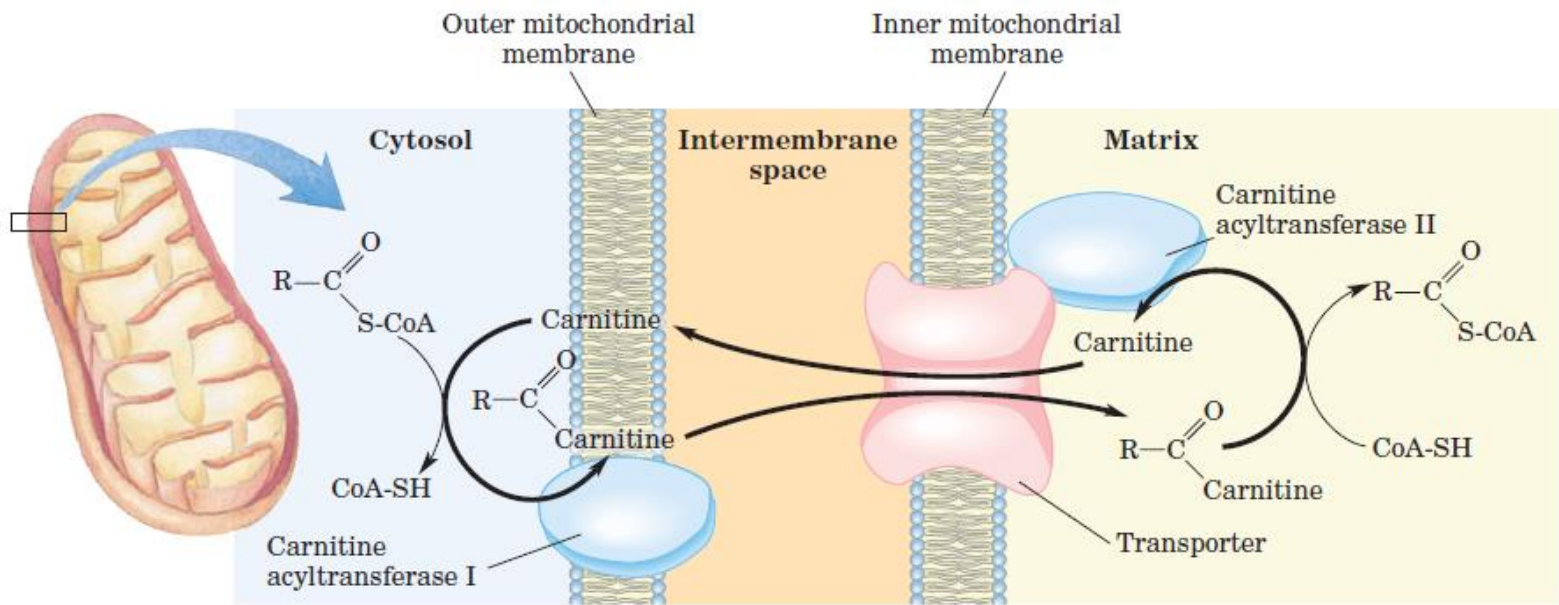


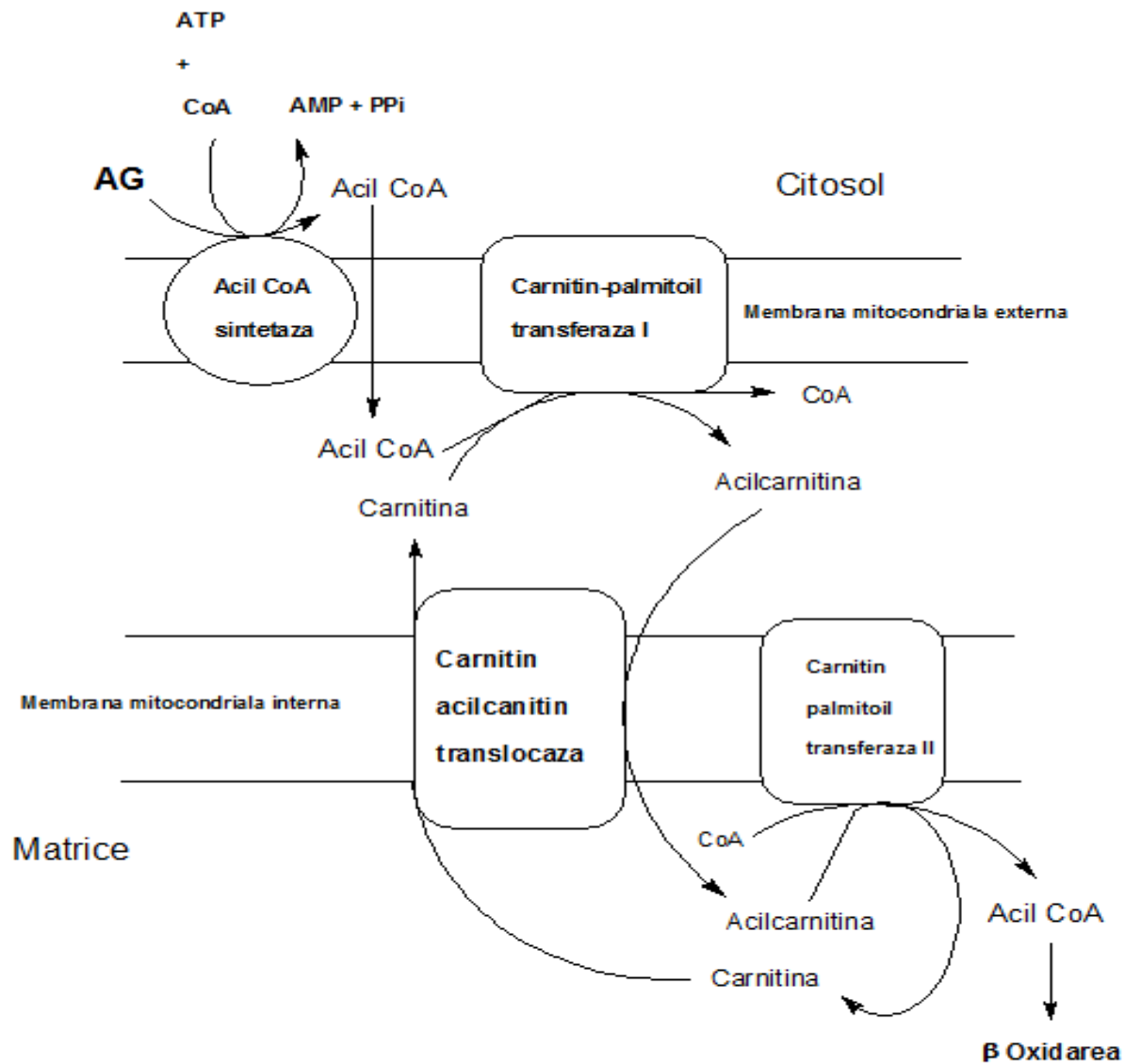


# Activarea acizilor grasi









**Transportul acizilor grasi in mitocondrie**

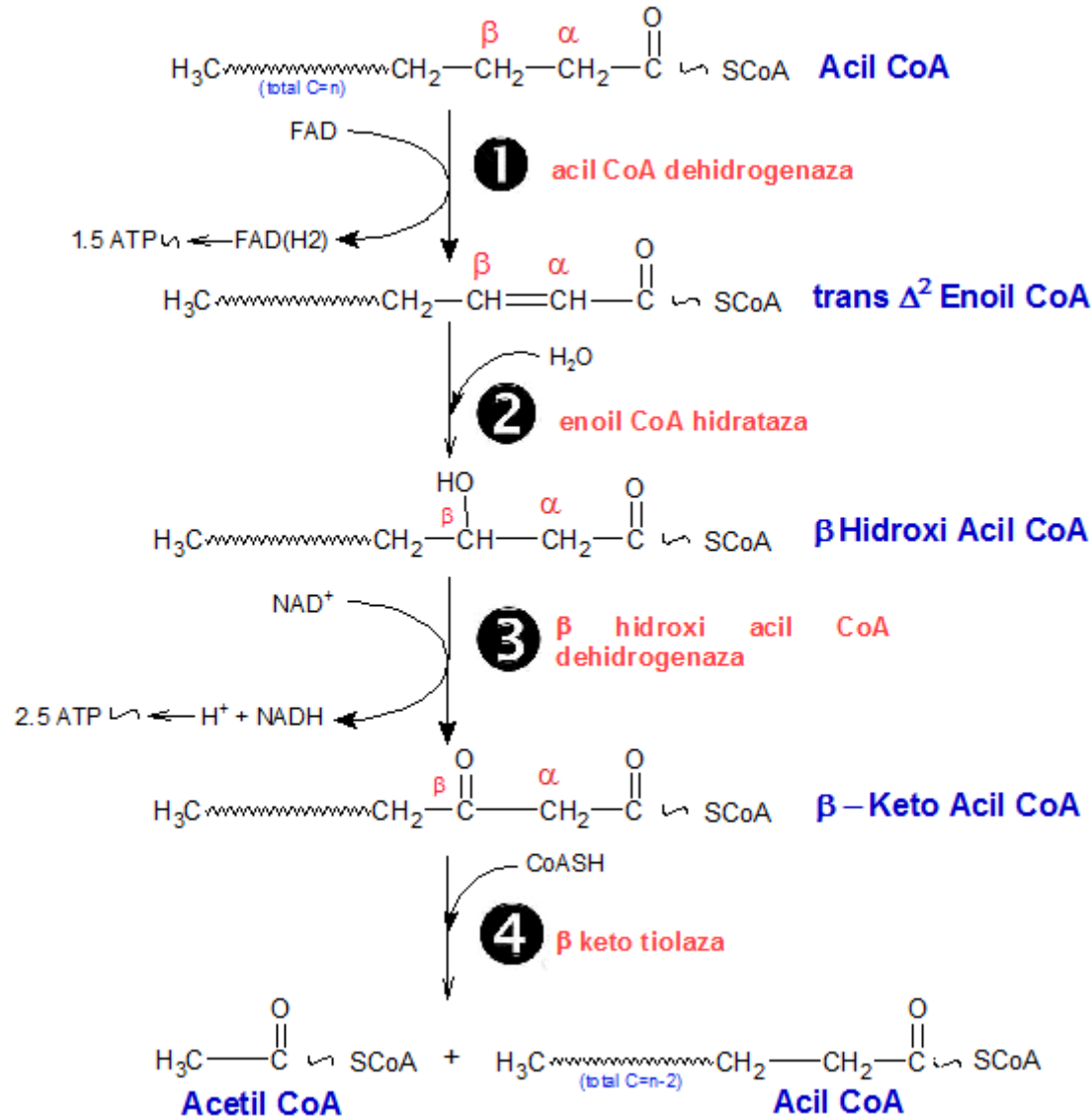
# $\beta$ -Oxidarea acizilor grasi

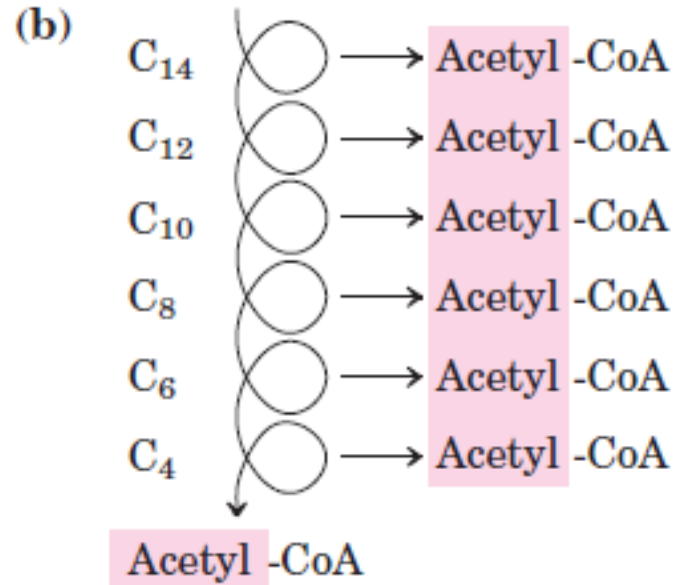
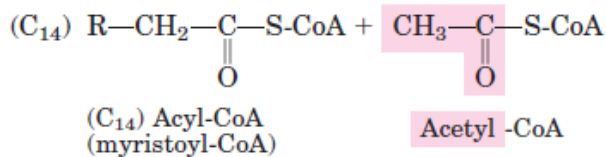
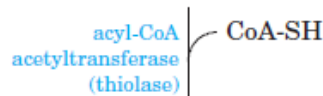
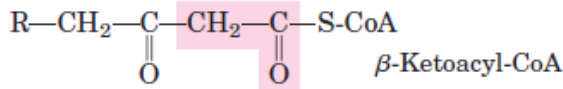
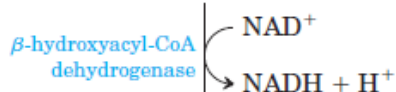
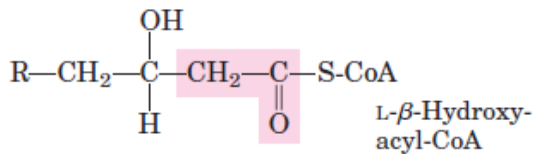
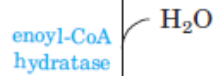
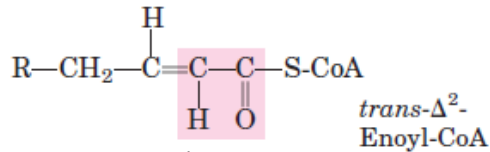
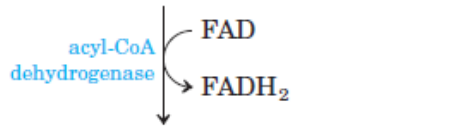
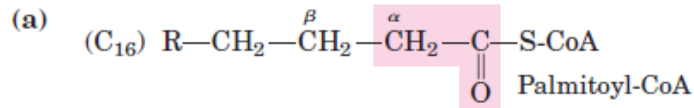
- Procesul de  $\beta$ -oxidare- repetarea de  $(n/2)-1$  ( $n$ - numarul de atomi de carbon ai acidului gras) a unei secvente de 4 reactii cu formarea:
  - FADH<sub>2</sub>
  - NADH
  - AcetilCoA
- Fiecare set de reactii scurteaza catena acidului gras cu 2 atomi de carbon, ce sunt eliberati sub forma de acetilCoA.
- Procesul de  $\beta$ -oxidare- spirala care indeparteaza 2 atomi de carbon

# $\beta$ -Oxidarea acizilor grasi

- Cele patru reactii constau in:
  - Doua dehidrogenari separate de
  - Reactie de Hidratare
  - Tioliza

# Oxidarea acizilor grasi







# Oxidarea acizilor grasi

- Echivalentii reductori ( $\text{FADH}_2$  si  $\text{NADH}$ )- lantul transportorilor de hidrogen si electroni.

Se formeaza  $C/2$  moli de acetil CoA

<b>Carbons in Fatty Acid</b>	<b>Acetyl CoA (C/2)</b>	<b><math>\beta</math>-Oxidation Cycles (C/2 - 1)</b>
<b>12</b>	<b>6</b>	<b>5</b>
<b>14</b>	<b>7</b>	<b>6</b>
<b>16</b>	<b>8</b>	<b>7</b>
<b>18</b>	<b>9</b>	<b>8</b>

## Bilantul beta oxidarii acidului palmitic

- Acidul palmitic este C<sub>16</sub>
- Etapa de initiere - 1 ATP
- Step 1 – FADH<sub>2</sub> in l.t.e. = 2 ATP
- Step 3 - NADH in l.t.e. = 3 ATP
- **Total ATP per ciclu = 5 ATP**
- Exemplu: Acid palmitic = 16 carbon = 8 acetil  
Numarul de cicluri ale spiralei = 8-1 = 7 cicluri
- ATP = 7 cicluri \* 5 per ciclu = 35 ATP.
- **NET ATP = 35 - 1 = 34 ATP**

# Bilantul beta oxidarii

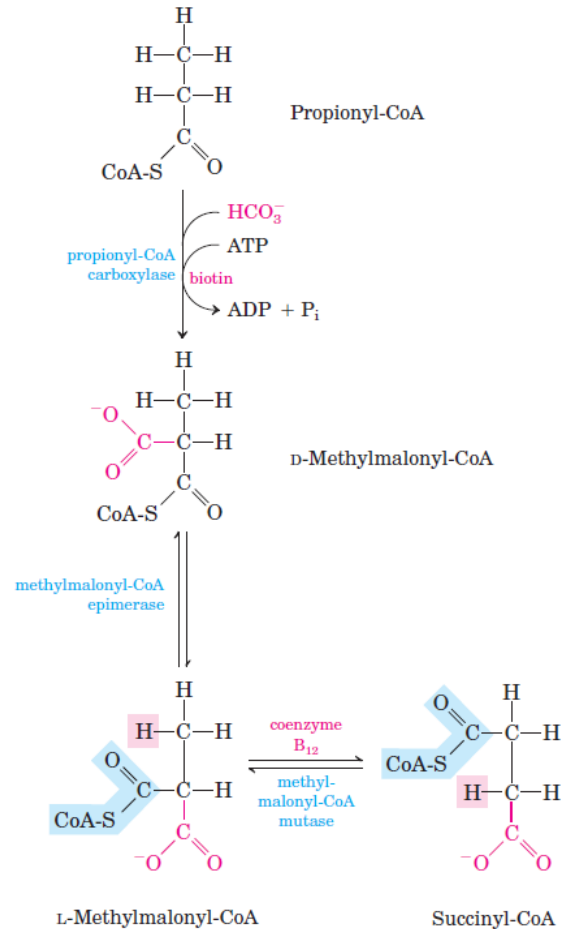
- **NET** **12 ATP per ciclu C.A.C.**
- 8 Acetyl CoA = 8 cicluri C.A.C.
- 8 cicluri x 12 ATP/C.A.C. = 96 ATP
- **ATP TOTAL** **130 ATP**

# Cai alternative de oxidare a acizilor grasi

Oxidarea acizilor grasi cu **numar impar** de atomi de carbon

- $\beta$ -oxidare –acetil-CoA si rest acilCoA care in prezenta unei tiolaze este clivat pana la acetil CoA si propionil CoA.
- Prin carboxilarea propionil CoA se genereaza malonil CoA, care va fi convertita la succinil CoA-intermediar al ciclului Krebs.

# Oxidarea acizilor grasi cu numar impar de atomi de carbon



# Oxidarea acizilor grasi cu numar impar de atomi de carbon

- Succinil-ScoA are urmatoarele posibilitati metabolice:
  - Integrare in ciclul acizilor tricarboxilici-lant respirator
  - Condensare cu glicina - nucleu porfirinic (Hb, mioglobinei, citocromilor)
  - Parcurgerea in sens invers a etapelor ciclului acizilor tricarboxilici- gluconeogeneza

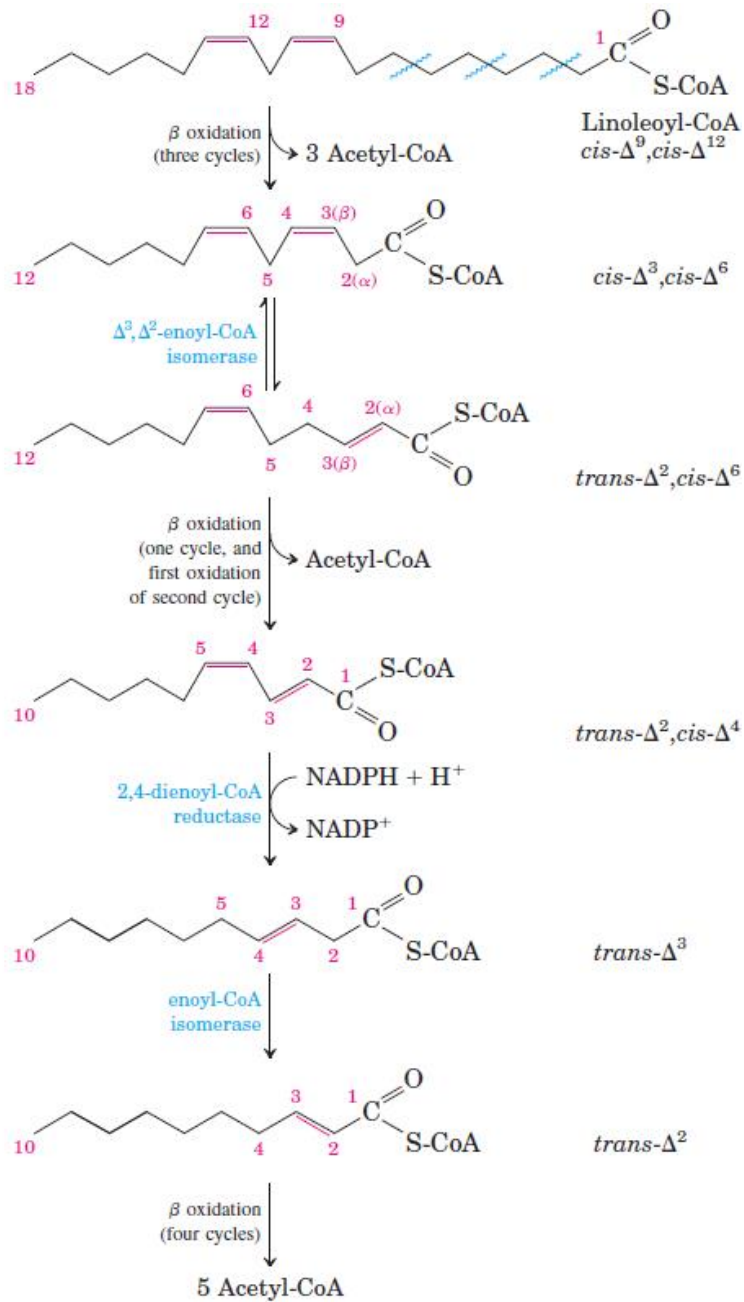
# $\beta$ -Oxidarea acizilor grasi nesaturati

- Cei mai raspanditi acizi grasi din lipidele endogene si exogene sunt:
  - Acidul oleic
  - Acidul linoleic
  - Acidul arahidonic
- Legaturile duble ale AG naturali- cis, iar intermediarii acizilor grasi rezultati din oxidarea acizilor grasi saturati - trans



# Particularitatile $\beta$ -Oxidarii acizilor grasi nesaturati

- AG nesaturati sunt degradati prin beta-oxidare pana in vecinatatea dublei legaturi-acetil-SCoA.
- Sistemele enzimaticе muta dubla legatura dintr-o pozitie incompatibila cu beta-oxidarea, in alta in care exista compusi intermediari ai oxidarii acizilor grasi saturati.
- Enoil-SCoA izomeraza- trecerea reversibila a dublei legaturi din pozitia cis in pozitia trans si restul de acil se integreaza in beta-oxidare, ocolind prima etapa.

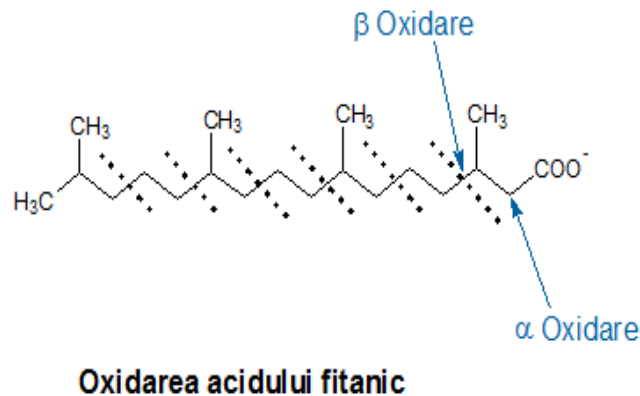


# $\alpha$ -oxidarea acizilor grasi

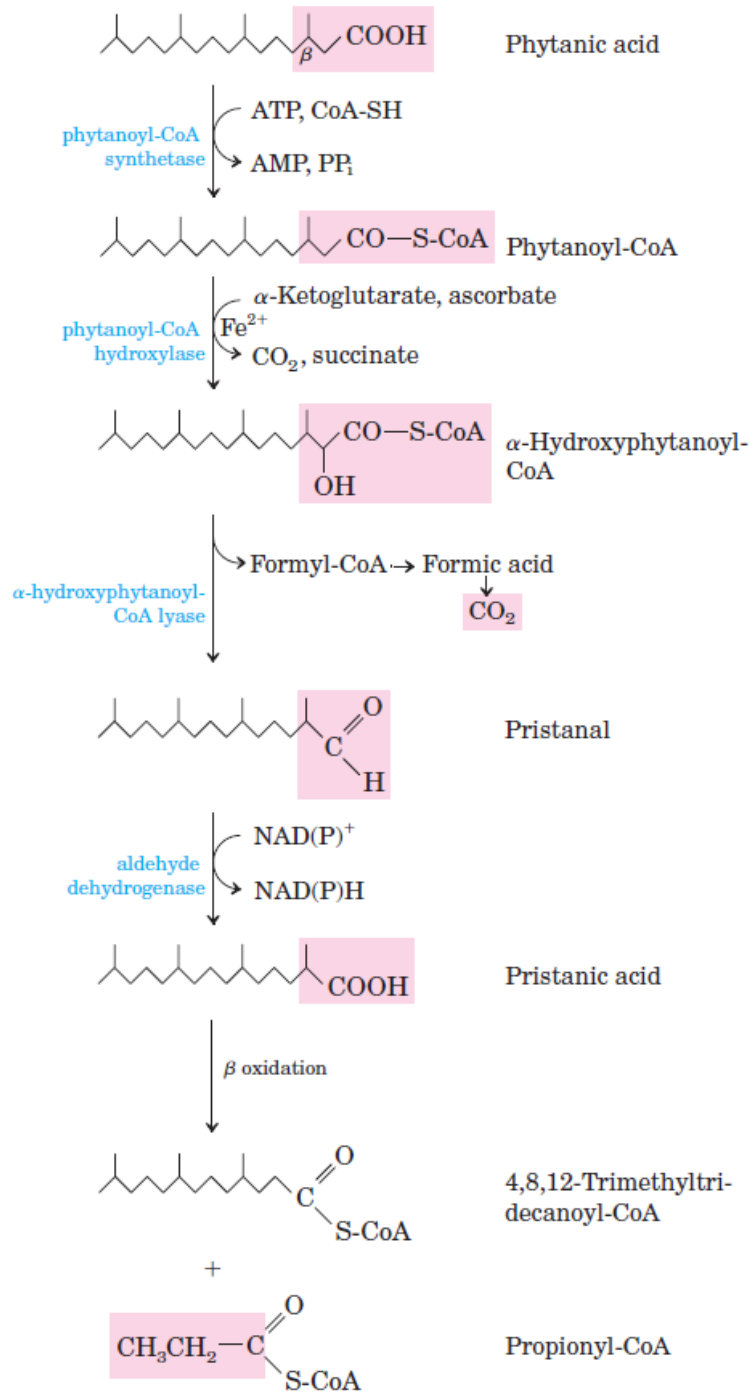
- Proces prin care sunt degradati acizii grasi cu lant de carbon foarte lung, acest proces implica atomul de carbon  $\alpha$ - care este eliberat sub forma de CO<sub>2</sub>.
- Are loc la nivelul creierului si alte tesuturi nervoase si oxideaza AG cu 20 sau mai multi atomi de carbon.
- Un proces similar- oxidarea AG ramificati –acidul fitanic-plante.

# Oxidarea acidului fitanic

CH<sub>4</sub>

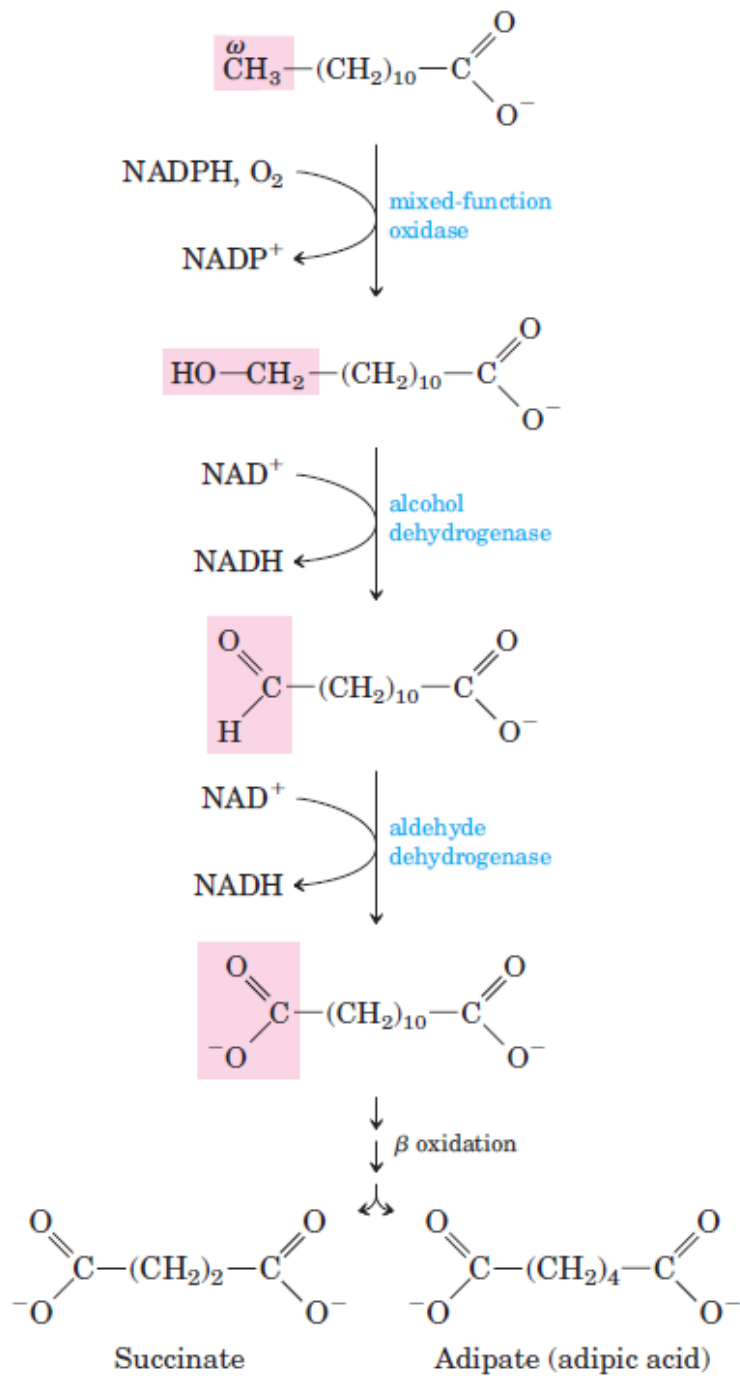


- Este un acid cu 20 de atomi de carbon care contine grupari metil, este degradat la nivel mitochondrial prin  $\alpha$ -oxidare, urmata de parcurgerea spiralei  $\beta$ -oxidarii din care rezulta propionil CoA si Acetil CoA.

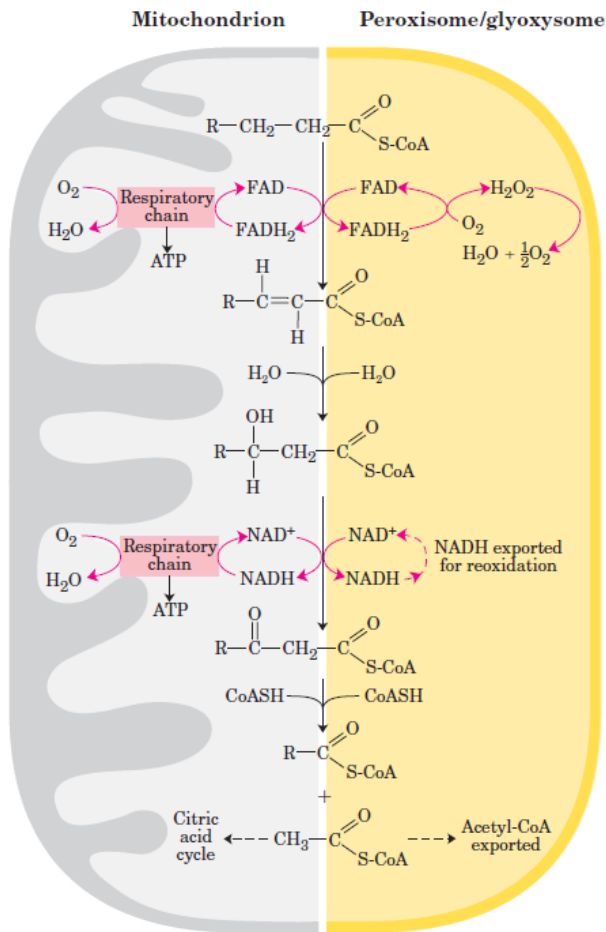


# $\omega$ -oxidarea acizilor grasi

- Are loc in proportie de 3% la nivelul microzomilor hepatici si rinichilor.
- Se formeaza acizi grasi dicarboxilici, prin oxidarea ultimului atom de carbon din molecula fata de gruparea  $\omega$ .
- Trece prin fazele de alcool primar, aldehida si grupare carboxil, formandu-se acid dicarboxilic, care urmeaza spirala beta-oxidarii rezultand compusi cu 6 - 10 atomi de carbon.



# Oxidarea acizilor grasi in peroxizomi



- Proces similar beta-oxidarii, prin care AG cu lant foarte lung de carbon (20-26 atomi de carbon) sunt oxidati la nivelul peroxizomilor.
- Prima enzima este o oxidaza si nu o dehidrogenaza, ce cedeaza electronii direct oxigenului molecular cu producerea de  $H_2O_2$ , generand radicali liberi de oxigen.



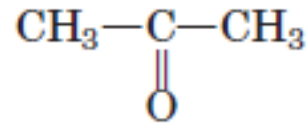
# Oxidarea acizilor grasi in peroxizomi

- In urma oxidarii AG in peroxizomi rezulta acetilCoA-mitochondrii-oxidare-CO<sub>2</sub> si H<sub>2</sub>O, ATP sau este converita in corpi cetonici.
- Proliferarea peroxizomilor si inductia sistemului enzimatic al acestora apare dupa ingestia unor diete bogate in AG superiori, diabet, inanitie, medicamente (clofibrat).

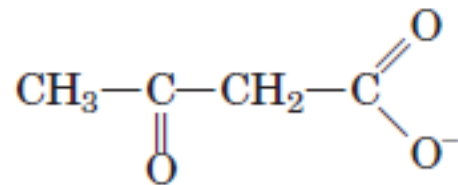
# Metabolismul corpiilor cetonice

- Cetogeneza- mitocondriile hepatocitelor
- Corpuri cetonice includ:
  - $\beta$ - hidroxibutiratul
  - Acidul acetoacetic
  - Acetona
- Cetogeneza are loc cand nivelul AG din sange este crescut:
  - Intre mese
  - Infometare
  - Dieta bogata in lipide
  - Dieta cu continut scazut de carbohidrati

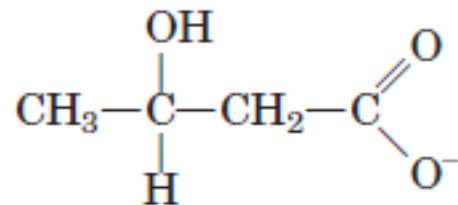
# Metabolismul corpilor cetonici



Acetone



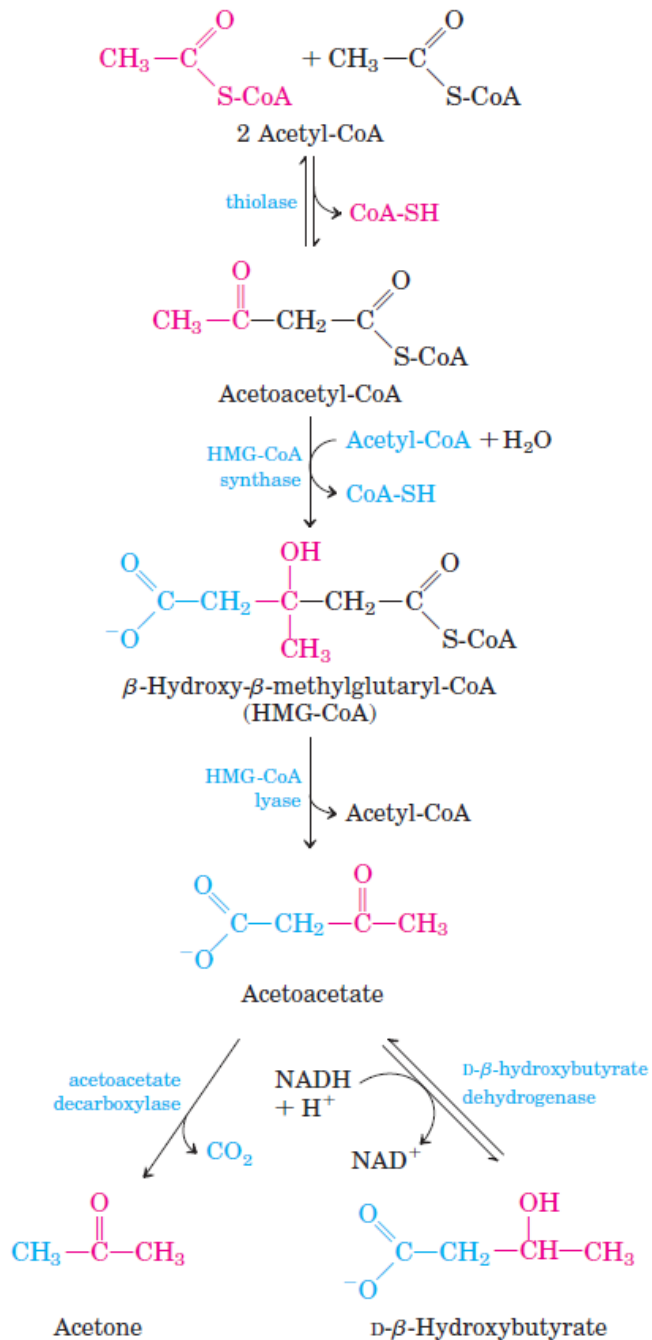
Acetoacetate



D- $\beta$ -Hydroxybutyrate

# Metabolismul corpilor cetonici

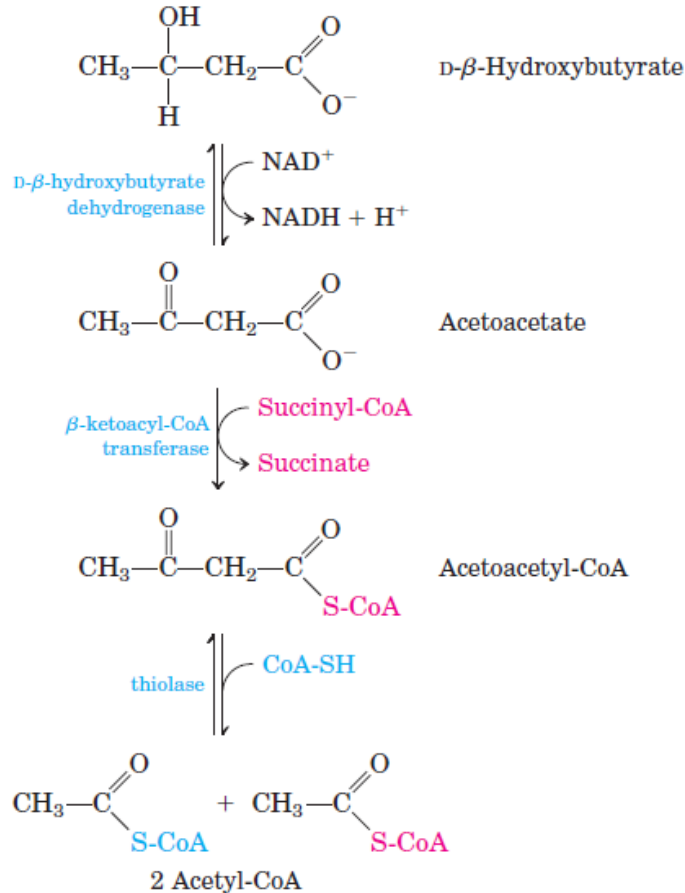
- Cand nivelul AG este crescut- hepatocit-mitocondrie sunt metabolizati prin beta-oxidare- acetil CoA, NADH si ATP.
- In anumite conditii (post alimentar, dieta bogata in lipide si scazuta in carbohidrati), raportul glucagon/insulina este crescut, ficatul sintetizeaza glucoza prin gluconeogeneza.
- Piruvatul – oxaloacetat care iese din mitocondrie sub forma de aspartat sau malat- gluconeogeneza. NADH rezultat din beta-oxidare catalizeaza reactia de formare a malatului din oxaloacetat.



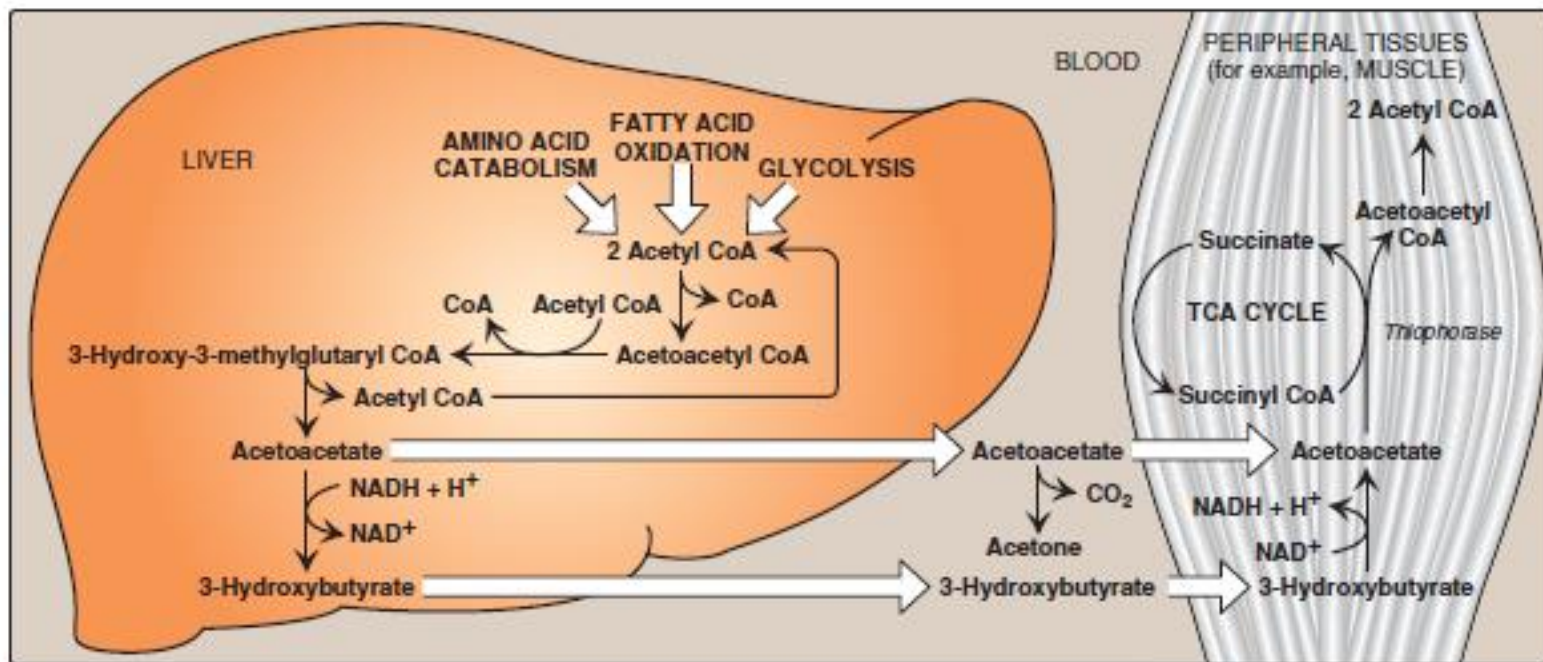
Acetoacetatul poate urma 3 cai:

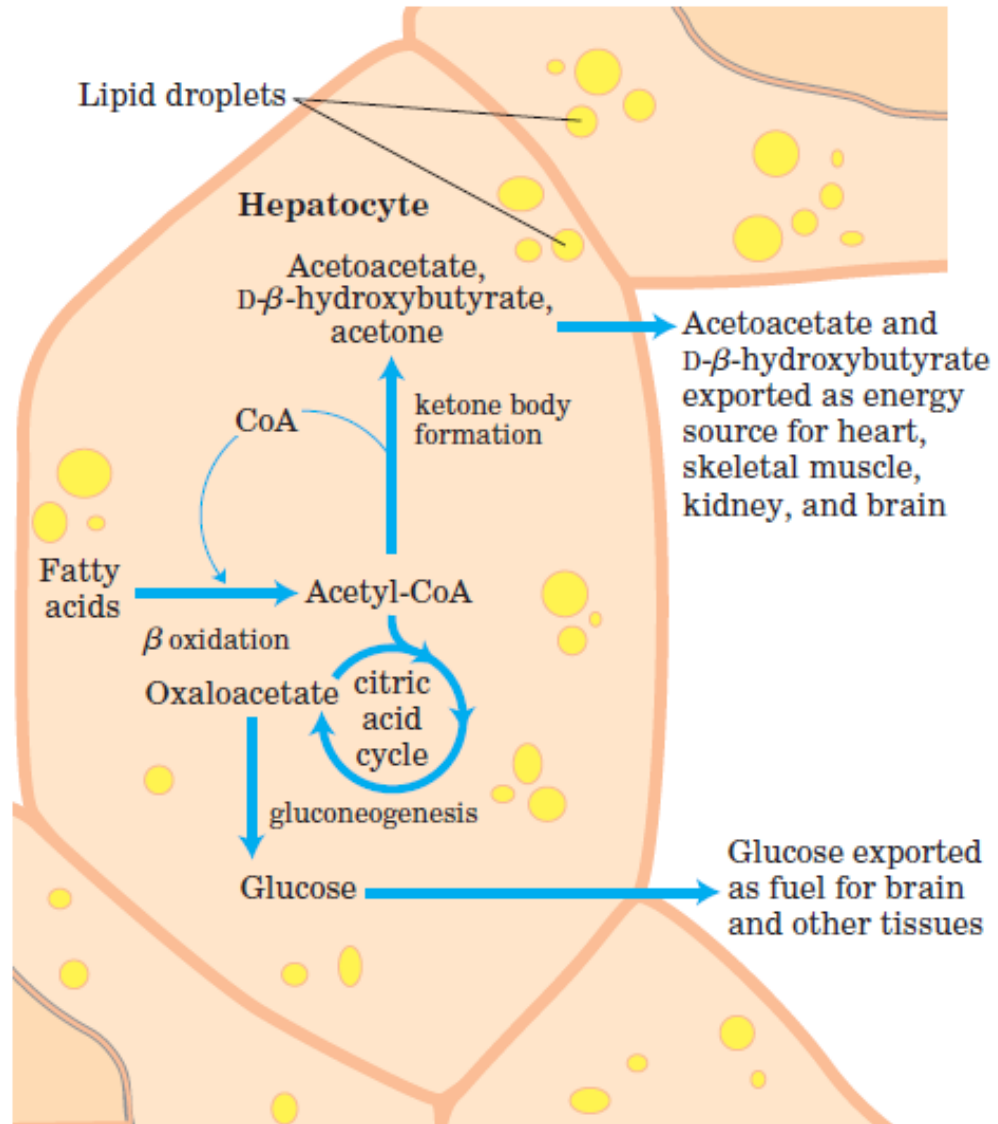
- trece in circulatia sangvina sau poate fi redus de catre o dehidrogenaza NAD-dependenta la  $\beta$ -hidroxibutirat
- decarboxilarea spontana cu eliberare de CO<sub>2</sub> si acetona, eliminata pulmonar.
- raportul NADH/NAD regleaza cantitatea de corpi cetonici formati

# Oxidarea corpiilor cetonice



- Corpii cetonici reprezinta substratul energogen pentru majoritatea tesuturilor in perioada postului alimentar.
- Ajung in circulatie, sunt preluati de tesuturi (rinichi si muschi) si oxidati.
- Ajung la nivel cerebral unde sunt oxidati, reducand necesarul de glucoza.
- Ficatul produce corpi cetonici, dar nu ii poate utiliza datorita faptului ca tiolaza nu este in cantitate suficienta.







# Avantajele sintezei corpilor cetonici

1. Ficatul obtine energia necesara altor procese precum gluconeogeneza din oxidarea partiala a acizilor grasi si formarea corpilor cetonici.
2. Alte tesuturi utilizeaza corpii cetonici ca substrat energogen
3. In infometare creierul utilizeaza corpii cetonici, reducand necesarul de glucoza.

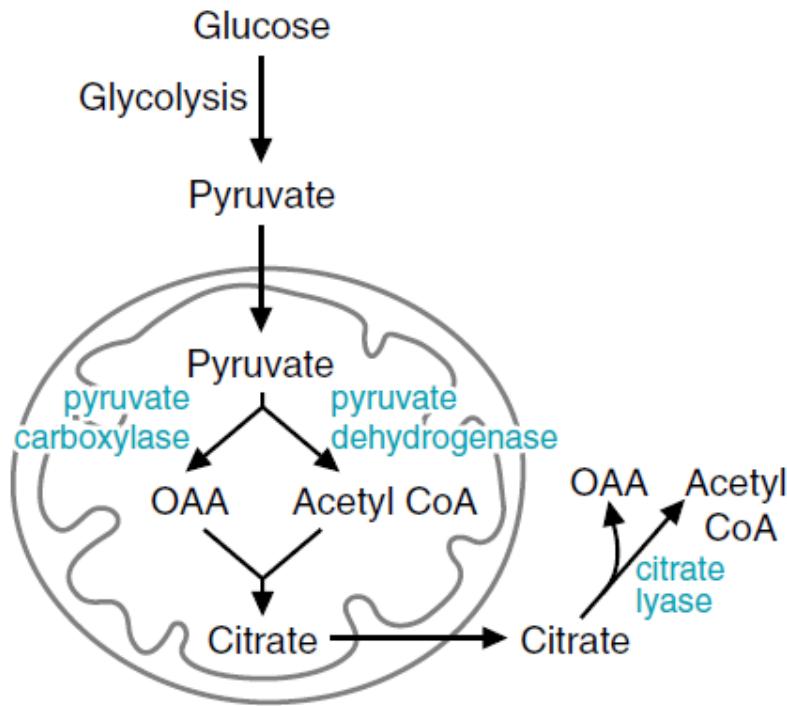
# Reglarea oxidarii acizilor grasi si utilizarii corpilor cetonici

- Oxidarea acizilor grasi este reglata de reoxidarea  $\text{FADH}_2$  si  $\text{NADH}$  de catre lantul transportorilor de electroni.
- Muschiul utilizeaza preferential acizii grasi ca sursa de energie.
- Cand acizii grasi se gasesc in cantitate mare, oxidarea glucozei la nivel muscular este inhibata prin inactivarea piruvatdehidrogenazei, acumularea glucozo-6-fosfatului inactiveaza hexokinaza, blocand intrarea glucozei in glicoliza.

# Biosinteza acizilor grasi

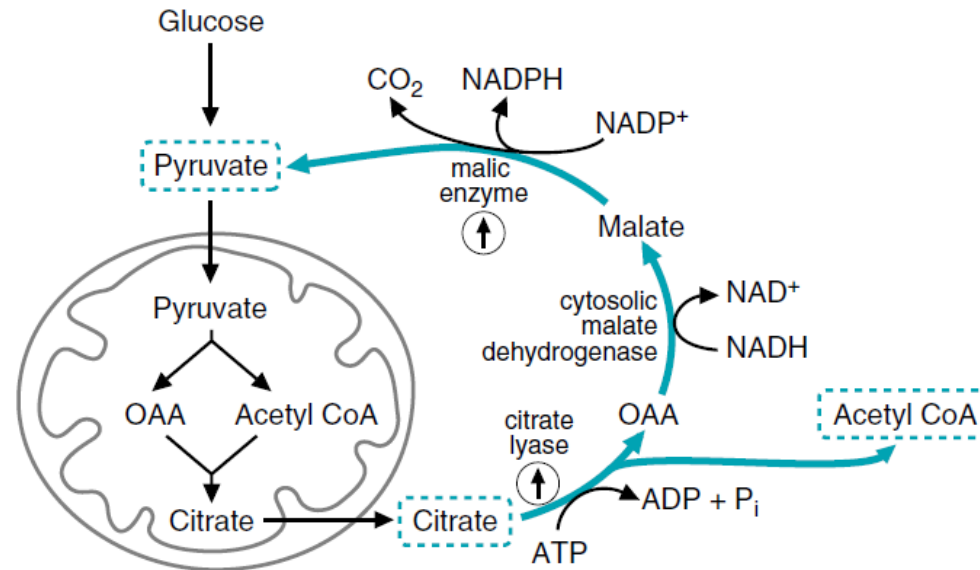
- Sinteza de “novo” cu formarea acidului palmitic
- Elongarea
- Introducerea de duble legaturi in acizii grasi endogeni si exogeni

# Sinteza acizilor grasi



- Are loc la nivelul ficatului, sursa majora de atomi de carbon fiind **glucoza din dieta**.
- Acetil CoA –sursa de atomi de carbon pentru reactiile care au loc sub actiunea complexului acid gras sintetaza.

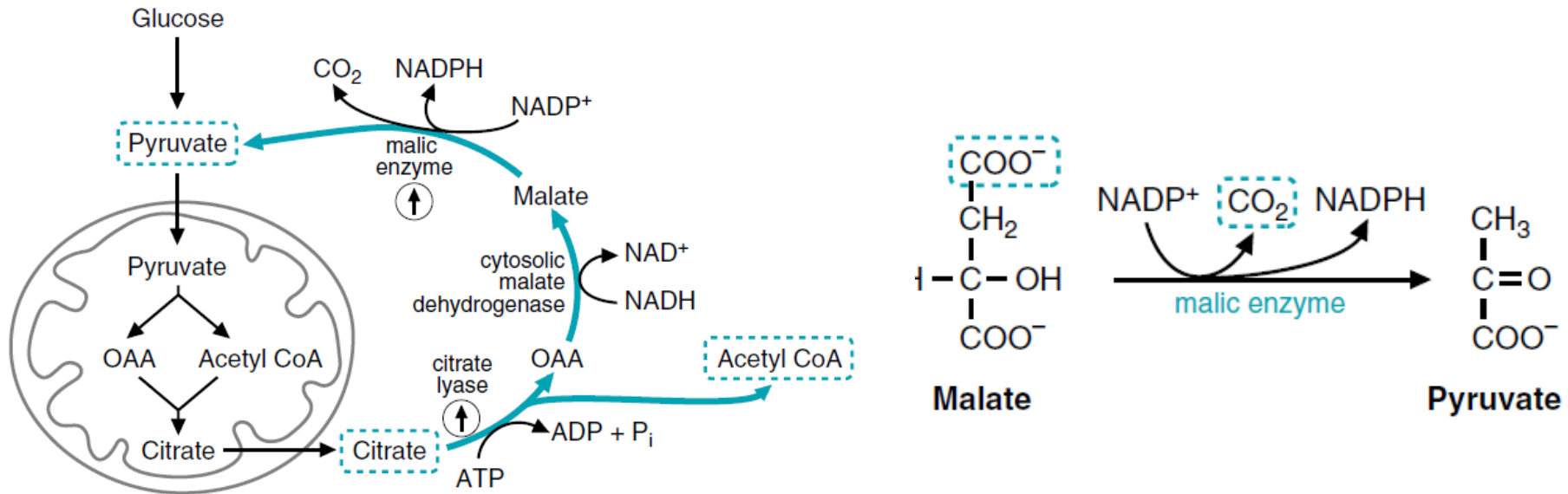
# Sinteza acizilor grasi



- Acest circuit este necesar din 2 ratiuni:
- Piruvat dehidrogenaza care catalizeaza transformarea piruvatului la acetylCoA se gaseste in mitocondrie
- Acetil coA nu poate strabate membrana mitocondriala

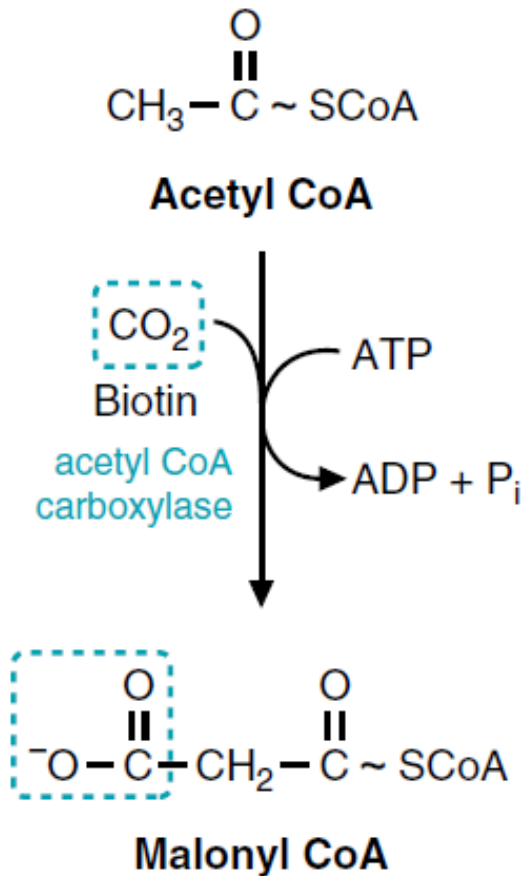


# Reconversia oxaloacetatului la piruvat



- Reducerea oxaloacetatului la malat in prezenta malat dehidrogenazei, enzima NAD dependenta
- Decarboxilarea oxidativa a malatului la oxaloacetat sub actiunea enzimei malice, dehidrogenaza NADP dependenta

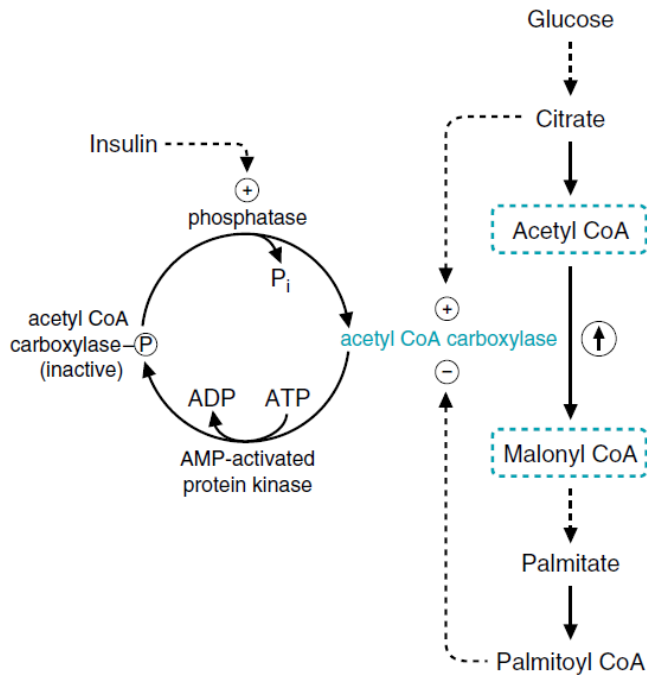
# Conversia acetilCoA la malonil CoA



- Este un proces care necesita obligatoriu CO<sub>2</sub> ce carboxileaza acetilCoA la malonilCoA.

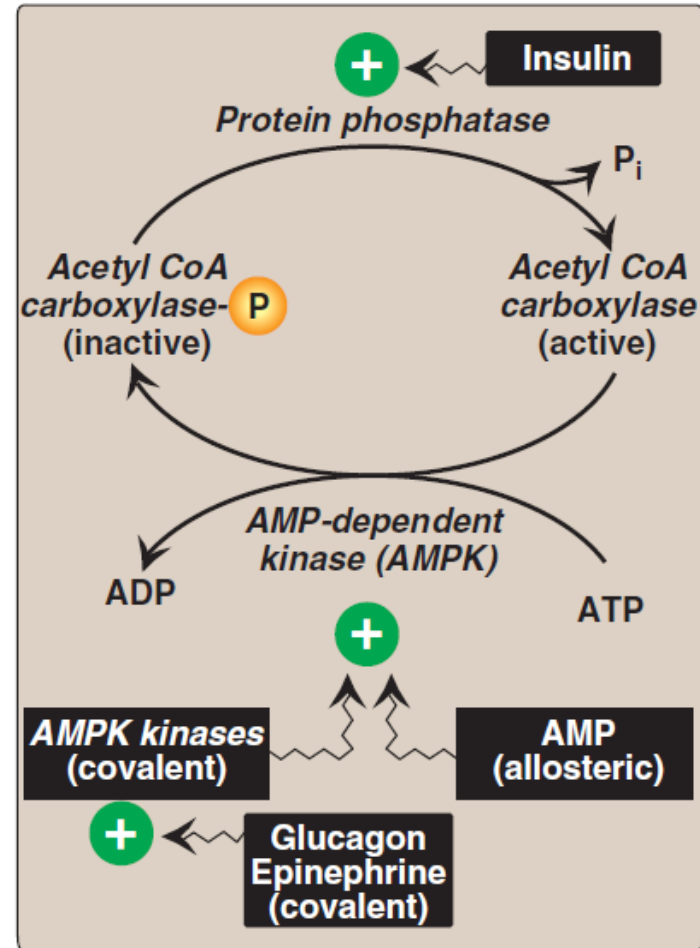
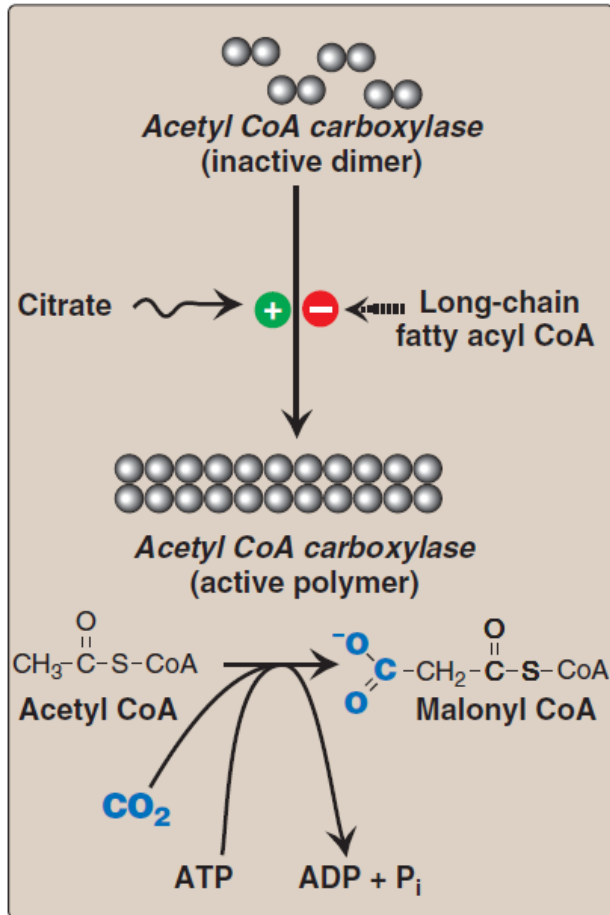


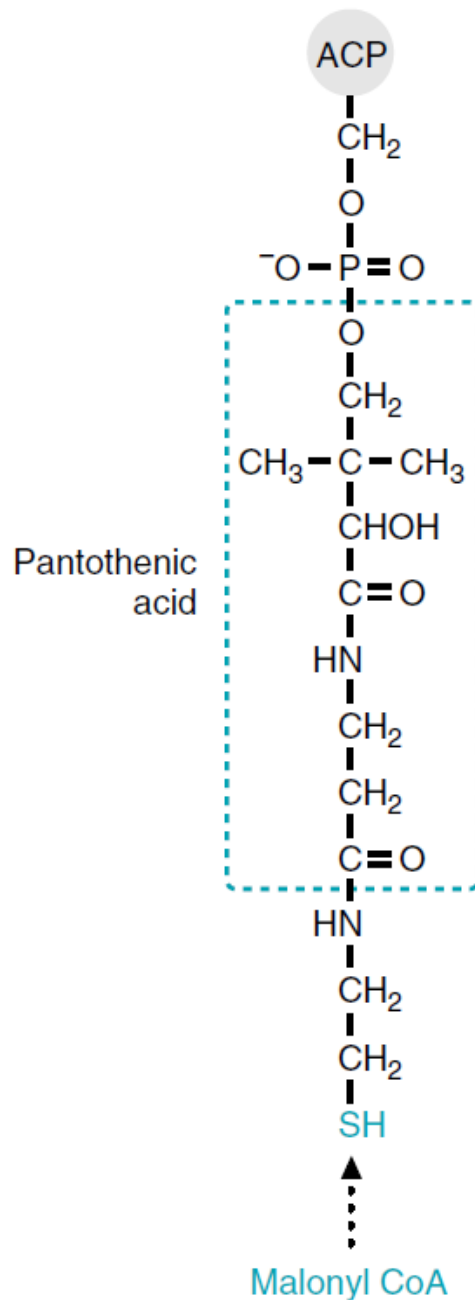
# Conversia acetilCoA la malonil CoA



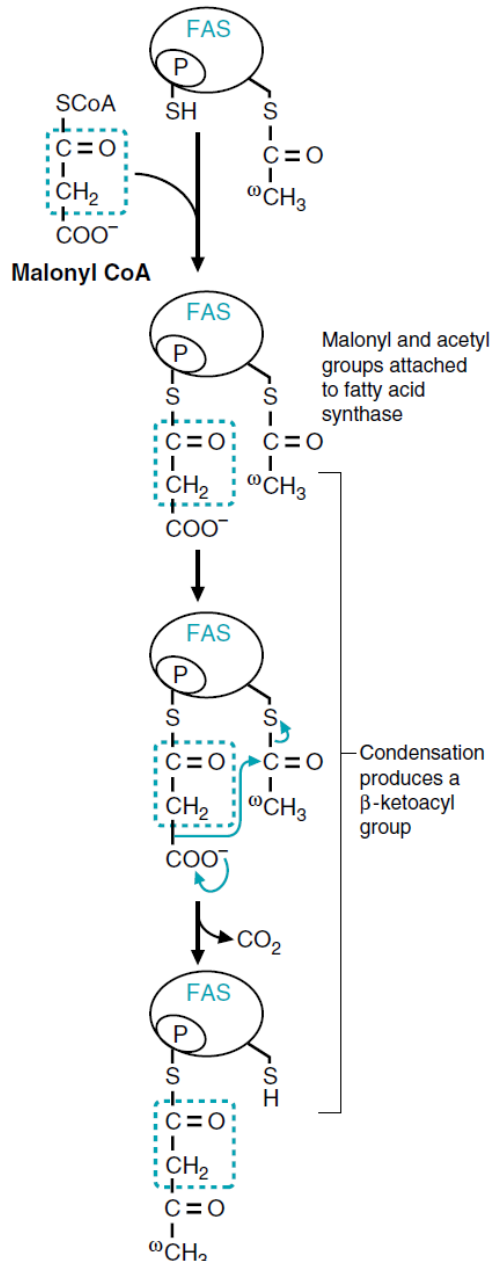
- Activitatea acetilCoA carboxilazei este reglata hormonal prin fosforilare directa, reglare alosterica si inductie/represie a sintezei acetice.
- Citratul activeaza allosteric enzima, semnaland gradul de saturare al ciclului acizilor tricarboxidici.
- palmitilCoA si acilCoA – inhibitori ai enzimei (acumularea in celula-exces AG)
- Insulina activeaza enzima
- Glucagonul- forma fosforilata-mai putin activa
- In perioadele de aport glucidic-cantitatea de enzima este crescuta, iar in perioadele dintre mese-scazuta.

# Reglarea activitatii Acetyl-CoA

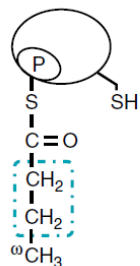
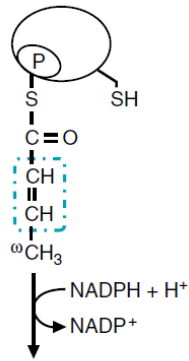
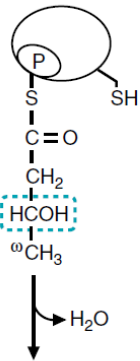
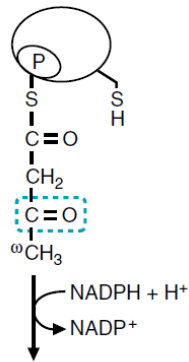




- Malonil-SCoA rezultat prin carboxilarea acetil-SCoA – substratul pentru cel de-al doilea sistem multienzimatic-acid gras sintetaza, formata din doi dimeri identici, fiecare avand sapte functii catalitice specifice si un transportor de grupari acil ce contine un rest de fosfopanteina ce provine de la acidul pantotenic sau prin scindarea coenzimei A.
- Complexul acid gras sintetaza este activa doar ca dimer. Prin asocierea celor doi monomeri cap-coada, gruparea CyS-SH a unui monomer se aliniaza in vecinatatea gruparii Pan-SH apartinand celuilalt monomer.

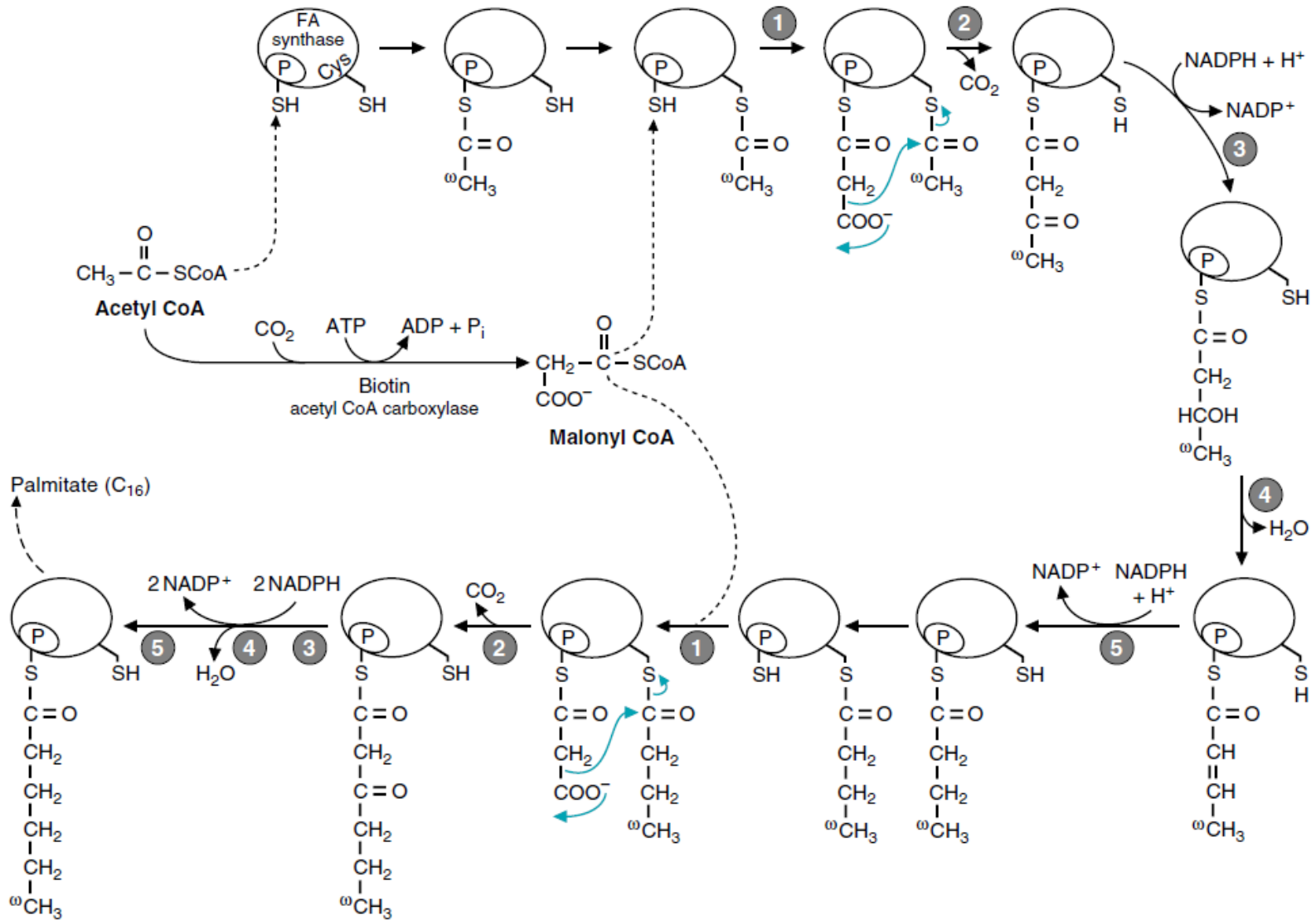


1. Reactia de initiere (1) – pentru a declansa sistemul de sinteza al acizilor grasi, acetilCoA trebuie transferata pe gruparea CyS-SH, sub actiunea acetiltransacilaza.
2. Reactia de initiere (2) – Malonil SCoA este transferata pe gruparea SH a PTA sub actiunea malonil transacilaza
3. Reactia de condensare in care gruparea acetyl esterificata la restul CyS-SH este transferata la atomul de carbon al gruparii malonil cu eliminarea CO<sub>2</sub> in prezenta beta-cetoacilsintetaza



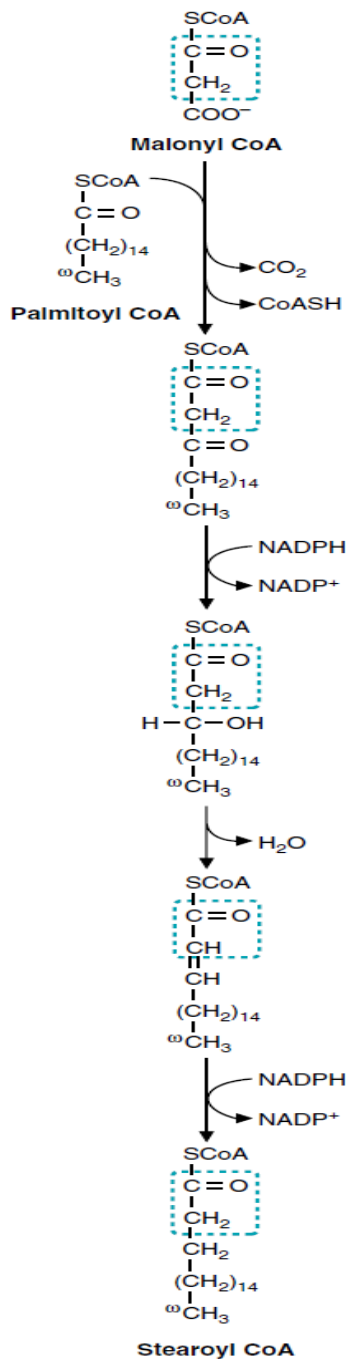
- Urmeaza o serie de 3 reactii care reduc derivatul beta-cetoacetil – la alcool (beta-hidroacetil), deshidratarea alcoolului cu formarea unei duble legaturi (derivat enoil), urmata de reducerea dublei legaturi in prezenta NADPH, cu formarea unui acid gras cu patru atomi de carbon-acid butiric.
- Acidul gras cu patru atomi de carbon este transferat pe gruparea Cys-SH si are loc condensarea cu un alt grup malonil.
- Reactia continua pana se formeaza un lant de 16 atomi de carbon.
- Se incheie cu eliberarea acidului palmitic printr-o reactie de hidroliza.

# Sinteza acidului palmitic



# Elongarea acizilor grasi

- Necesita activarea acidului palmitic la palmitoil CoA.
- Palmitoil CoA sau alti acizi grasi cu lant lung de atomi de carbon, pot fi elongati cu cate 2 atomi de carbon, la nivelul **reticulului endoplasmic**.
- MalonilCoA – donor al celor 2 unitati de carbon, iar NADPH-echivalentii reductorii.

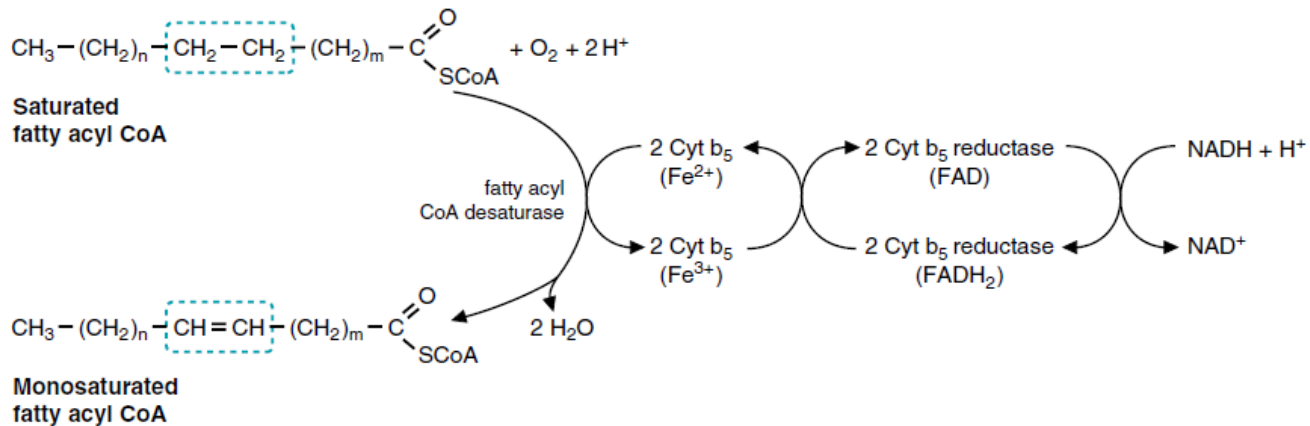


## Sinteza stearyl CoA din palmitoil CoA

- Acidul stearic-AGL (22-24) sintetizat preponderent in creier.

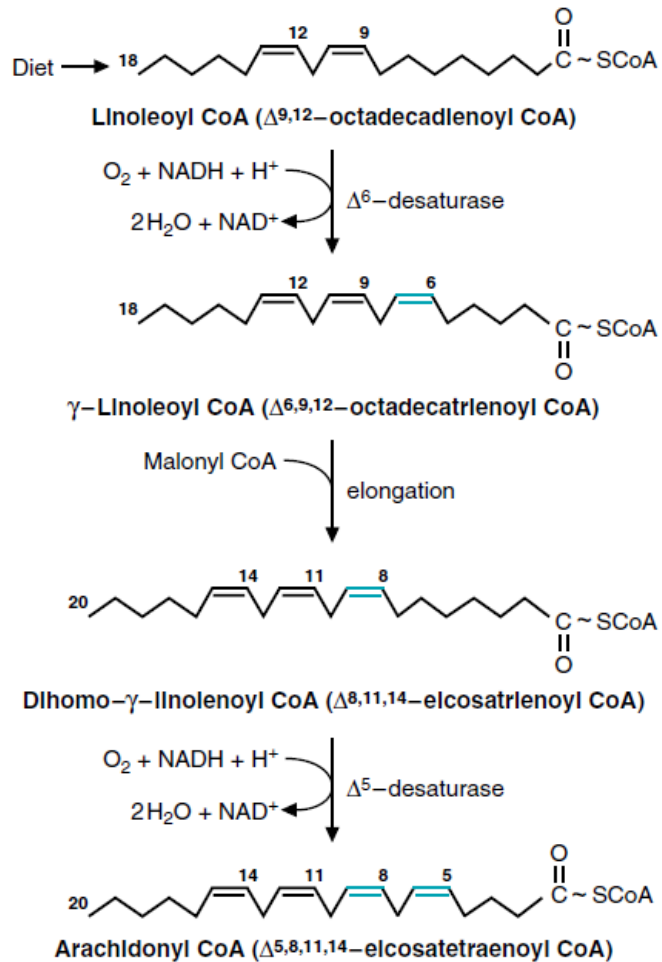


# Biosinteza acizilor grasi nesaturati



- Necesita oxigen molecular, NADH si citocrom b5.
- Are loc la nivelul RE si consta in oxidarea celor doi atomi de C si a NADH

# Biosinteza acizilor grasi nesaturati

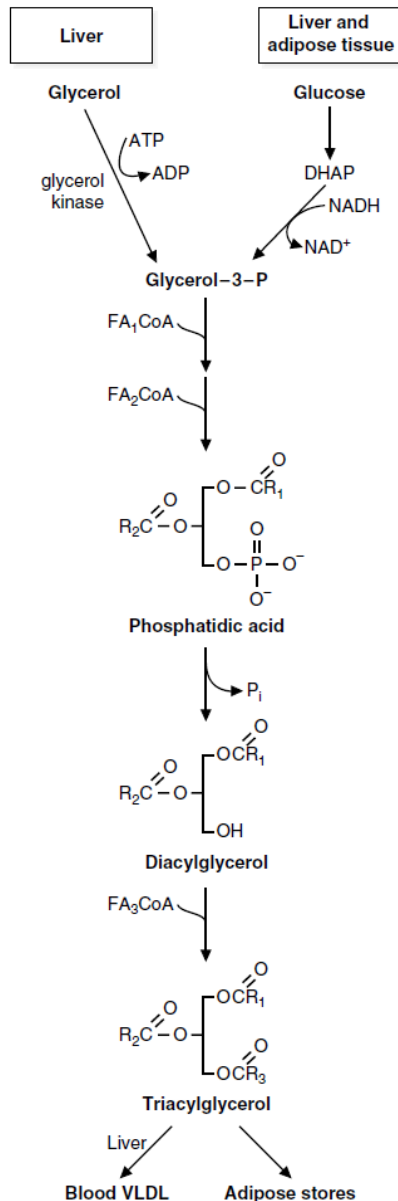


- Acest sistem de desaturare-introduce o dubla legatura
- Prin combinarea reactiilor de elongare acidul linoleic – acid arahidonic
- Acizi grasi polinesaturati – sinteza eicosanoizilor

# Reglarea oxidarii acizilor grasi si utilizarii corpilor cetonici

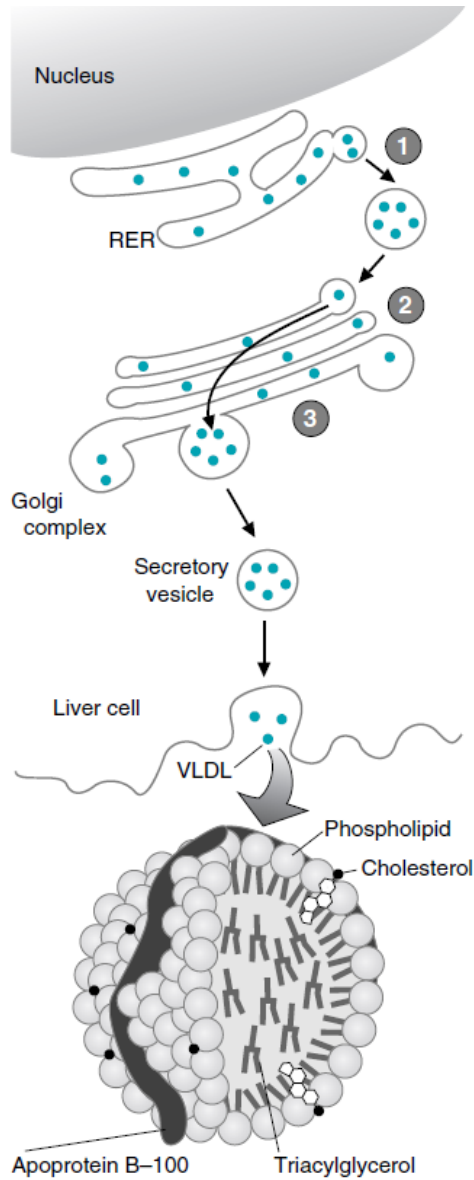
- **Dupa un pranz bogat in glucide**
- Se sintetizeaza acizi grasi, oxidarea acestora este blocata de catre **malonil CoA** prin inhibitia carnitin-acil transferazei ce transporta acizii grasi din citosol in mitocondrie
- **In perioadele interdigestive**
- Sinteza acizilor grasi la nivel hepatic este scazuta, nivelul **malonil CoA** este scazut are loc mobilizarea AG din TAG de la nivelul tesutului adipos datorita scaderii raportului insulina/glucagon, acestia sunt oxidati la nivelul mitocondriilor hepatocitului

# Metabolismul triacilglicerolilor



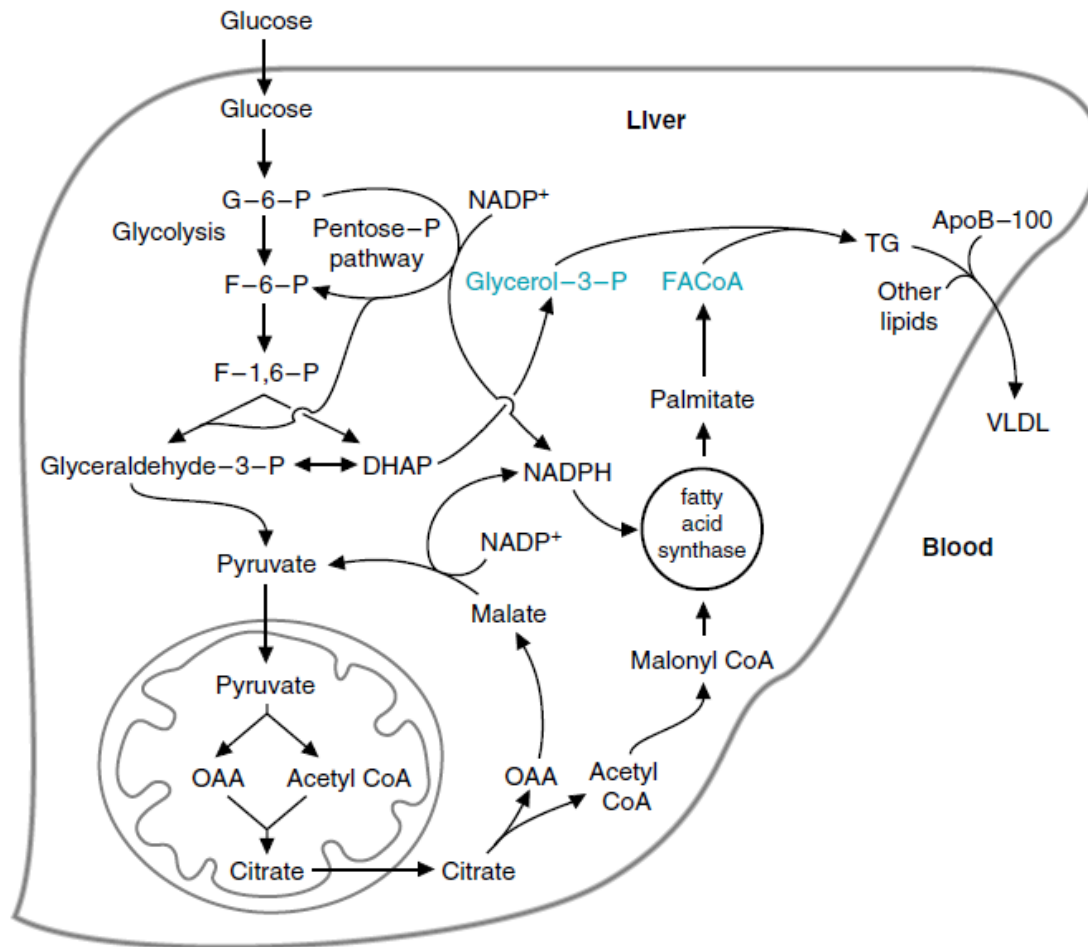
- Are loc la nivel hepatic si in tesutul adipos folosind ca intermediar acidul fosfatidic-membranele celulare si lipoproteinelor serice.
- La nivel hepatic glicerolul este fosforilat-glicerokinazei-glicerol-3-fosfat sau prin reducerea DHAP
- Tesutul adipos nu posedă glicerokinază și poate produce glicerol -3-fosfatul **doar din glucoză** pe calea dihidroxiacetonfosfatului.
- Din acest motiv tesutul adipos poate stoca acizii grași doar atunci când glicoliza este activată, imediat postprandial.

# Metabolismul triacilglicerolilor

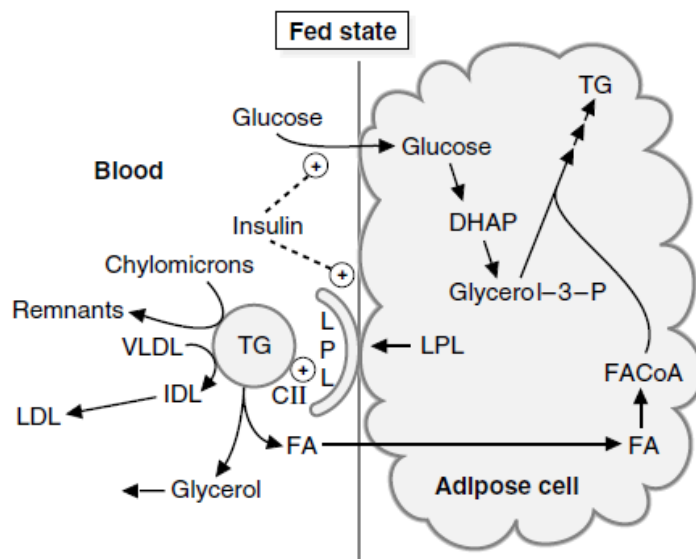


- Triacilglicerolul produs la nivelul reticului endoplasmic neted din ficat este impachetat cu colesterol, fosfolipide si proteine, pentru a forma VLDL, care sunt prelucrate la nivelul complexului Golgi si apoi secretate.

# Metabolismul triacilglicerolilor



# Metabolismul triacilglicerolilor



- Postprandial- depozitele de TAG din tesutul adipos cresc.
- Adipocitul elibereaza lipoproteinlipaza, in conditiile unui raport insulina/glucagon crescut.
- Lipoproteinlipaza scindeaza TAG din VLDL si chilomicroni in AG si glicerol.
- AG-adipocit-activati la acilCoA care reactioneaza cu glicerol-3-fosfatul-triacilglicerol.

- Izoenzima din mușchi având Km mic permite acestuia să folosească chilomicronii și VLDL ca sursă de energie chiar și atunci când concentrația acestora în sânge este mică.
- Izoenzima din țesutul adipos având Km mare este activă imediat post-prandial, atunci când nivelul chilomicronilor și VLDL este mare.



# Reglarea lipolizei si lipogenezei

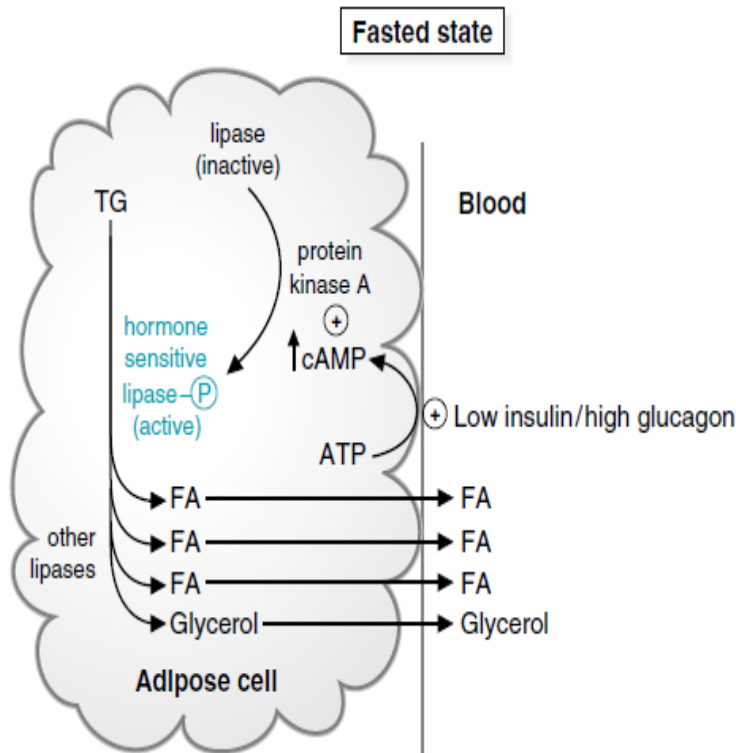
- **Lipogeneza**

- Este controlata de glicerofosfat-aciltransferaza, care este promovata de insulina si inhibata de adrenalina, glucagon si AMP.

- **Lipoliza**

- Se gaseste sub controlul lipazei hormonsensibile- fiind promovata de adrenalina si glucagon, inhibata de insulina.

# Reglarea lipolizei si lipogenezei



- Intre mese –scaderea insulinei determina cresterea AMPc favorizand lipoliza.
- Proteinkinaza A fosforileaza lipaza hormon sensibila ce scindeaza TAG eliberand AG si glicerol care sunt eliberati in circulatie.
- AG- transportati sub forma complexelor cu albumina-muschi-oxidate la  $\text{CO}_2$  si  $\text{H}_2\text{O}$

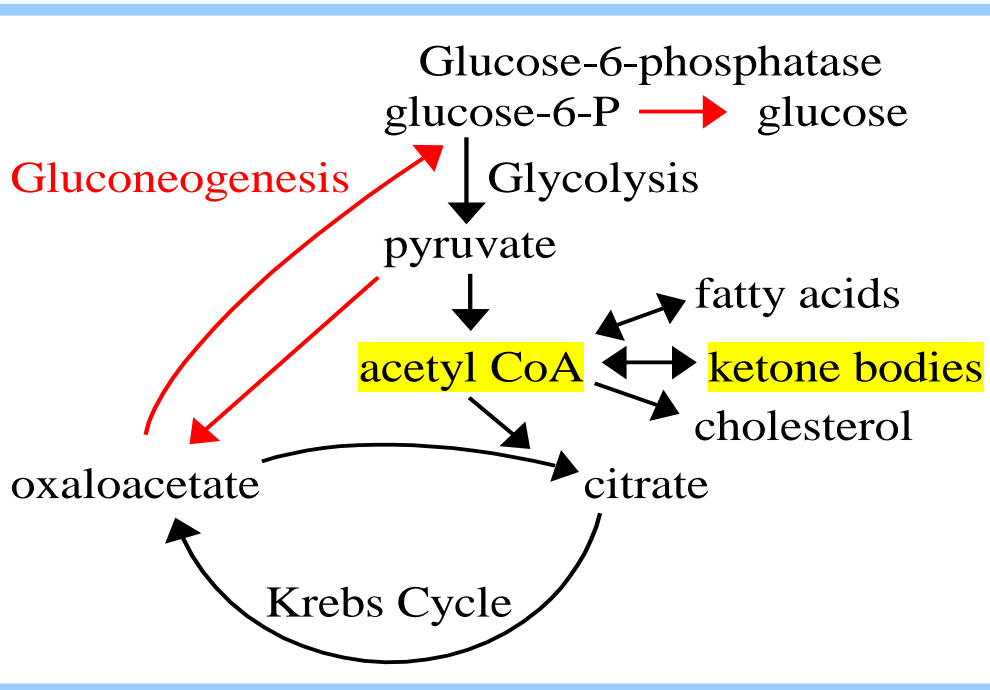
# De ce acizii grasi sunt utilizati ca sursa de energie?

Exista 2 motive:

1. Atomii de carbon se gasesc in stare redusa ( $\text{CH}_2$ ) deci energia care se obtine prin oxidarea lor este maxima.
2. Acizii grasi nu sunt hidratati, de aceea se pot impacheta mult mai strans in depozite comparativ cu zaharurile.

**Rezultat:** o cantitate de energie de 6 ori mai mare comparativ cu cea obtinuta din proteine sau glicogen

# Soarta acetil CoA



- In infometare oxaloacetatul intra in gluconeogeneza
- acetilCoA formeaza corpi cetonici